Leiden 1957

KLINISCHE EN EPIDEMIOLOGISCHE WAARNEMINGEN TIJDENS DE POKKENEPIDEMIE TE TILBURG IN 1951

DOOR

G. J. SAS

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

KLINISCHE EN EPIDEMIOLOGISCHE WAARNEMINGEN TIJDENS DE POKKENEPIDEMIE TE TILBURG IN 1951

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/klinischeenepide0000gjsa

KLINISCHE EN EPIDEMIOLOGISCHE WAARNEMINGEN TIJDENS DE POKKENEPIDEMIE TE TILBURG IN 1951

PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS Mr J. M. VAN BEMMELEN, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 30 JUNI 1954, TE 16 UUR

DOOR

GERARD JOHAN SAS
GEBOREN TE RIJSENBURG
IN 1921

DRUKKERIJ ANTOINE – GEERTRUIDENBERG

PROMOTOR: Prof. Dr J. MULDER

Aan mijn Vrouw

Aan mijn Moeder

Aan de nagedachtenis van mijn Vader

Dit proefschrift werd bewerkt in het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg. Het Bestuur van dit Ziekenhuis verleende alle medewerking, waarvoor ik het ten zeerste dank.

Aan Prof. Dr J. Mulder, aan Dr J. B. Stolte en aan Dr B. J. C. den Hartog betuig ik mijn hartelijke dank voor de steun die zij mij verleend hebben. Naar Dr J. B. Stolte gaat mijn bijzonder grote dank, hij heeft mij voortdurend gestimuleerd en mij zeer vaak met zijn goede raad bijgestaan; bovendien heeft hij de mooie photo's van de patienten gemaakt.

Zeer erkentelijk ben ik Prof. Dr J. D. Verlinde, Prof. Dr R. Gispen en Dr F. Dekking voor het virusonderzoek, dat zij hebben verricht.

Veel dank ben ik verschuldigd aan Mej. M. W. V. Sars, die zoveel typewerk voor mij verricht heeft.

Tenslotte betuig ik mijn hartelijke dank aan de velen niet met naam genoemden, o.a. collegae, verplegenden, laboratorium-assistenten en vooral ook aan de patienten voor de medewerking die zij hebben verleend .

INHOUD

blz.

VOORWOORD 7

I. INLEIDING 1

II. EPIDEMIOLOGIE 2

§ 1. De toestand in Tilburg vóór het uitbreken van de epidemie . . 2
§ 2. Ontdekking en beloop van de epidemie 3
§ 3. Wijze van besmetting 5
§ 4. Incubatie periode 8
§ 5. Besmettelijkheid van de ziekte gedurende de verschillende ziektestadia van de besmetter 9
§ 6. Discussie 12

III. BESTRIJDING VAN DE EPIDEMIE 17

IV. INRICHTING VAN DE POKKENBARAK 24

V. ZIEKTEBEELD VAN DE OPGENOMEN PATIENTEN 36

§ 1. Overzicht van de opgenomen patienten 36
§ 2. Inleiding tot het ziektebeeld 37
§ 3. Algemene opmerkingen over de indeling van de ziekteverschijnselen van de opgenomen patienten 38
§ 4. Ziekteverschijnselen van het invasiestadium 40
§ 5. Ziekteverschijnselen van het eruptiestadium 42
§ 6. Laboratoriumonderzoek 49
§ 7. Beloop van de ziekte en invloed hierop door de vaccinatietoestand van de patient 51
§ 8. Discussie 54

VI. THERAPIE 57

§ 1. Behandeling met chlooramphenicol 57
§ 2. Behandeling met corticotrophine 65

VII. ZIEKTEGESCHIEDENISSEN EN BEVINDINGEN BIJ OBDUCTIE VAN DE OVERLEDEN PATIENTEN 77

§ 1. Patiente met obstruerende bronchitus variolosa 77
§ 2. Patient met purpura variolosa 80

SAMENVATTING 87

SUMMARY 92

LIJST VAN ZIEKTEGESCHIEDENISSEN 97

LITERATUUR 98

ADDENDUM 105

HOOFDSTUK I

INLEIDING

Op de avond van 29 April 1951 werd bij enkele inwoners van Tilburg de diagnose pokken gesteld.

De morgen daarop werd het infectiepaviljoen „Buitenzorg" van het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg als pokkenbarak ingericht volgens plannen, die reeds vanaf 1947, sedert de pokkenepidemie te Luik, klaar lagen. In totaal zijn hierin 42 aan pokken lijdende patienten verpleegd.

Bij de ontdekking van de epidemie waren 7 patienten reeds thuis genezen. Een contact-persoon bleek achteraf tijdens haar isolatie in het, als quarantaineverblijf ingerichte, retraitehuis „„Cenakel" aan variola sine exanthemate geleden te hebben. Bovendien werd in het Stads- en Academisch Ziekenhuis te Utrecht nog één, in Tilburg besmette, patient opgenomen, tesamen met 14 contacten. Zodoende betrof de gehele epidemie 51 herkende patienten.

Hetgeen in de volgende hoofdstukken beschreven wordt is het resultaat van persoonlijke klinische waarnemingen bij die 42 patienten en van de overige gegevens die zij en ook de overige 8 Tilburgse patienten wisten te verstrekken.

De namen van de patienten zijn vervangen door een bepaalde letter. Broeders en ongehuwde zusters worden met dezelfde letter aangeduid, zoals b.v. Dhr. A_1, Mej. A_2, Mej. A_3, Dhr. A_4. Hun vader wordt aangeduid door Dhr. A^1, hun grootvader door Dhr. A^2 en hun moeder door Mevr. A^1.

HOOFDSTUK II

EPIDEMIOLOGIE

§ 1. De toestand in Tilburg vóór het uitbreken van de epidemie.

Een pokkenepidemie had in Nederland in bijna geen enkele andere stad met minder gevaar kunnen uitbreken dan juist in Tilburg.

Vóór de opheffing, op 11 Febr. 1928, van de indirecte vaccinatiedwang was de vaccinatietoestand in Tilburg uitstekend. Daarna is deze steeds achteruit gegaan om na de invoering, op 12 April 1940, van de vaccinatiedrang weer te verbeteren. De Tilburgers hebben aan de oproep, om hun kinderen van 4 maanden bij de eerstvolgende gelegenheid te laten vaccineren, steeds in ruime mate gehoor gegeven.

In het voorjaar van 1947 brak in Luik een kleine pokkenepidemie uit. Naar aanleiding hiervan zijn er in dat jaar in Tilburg evenals in vele andere plaatsen van Nederland, vooral in Zuid Nederland, talrijke personen gevaccineerd. Daar de vaccinatie vooral op de scholen geschiedde, betrof dit voornamelijk personen beneden de 18 jaar, zoals blijkt uit de volgende cijfers:

Leeftijdsgroep 0 — 6 jaar: 1.026 vaccinaties (primo-vaccinaties)
Leeftijdsgroep 7 — 17 jaar: 14.792 vaccinaties (primo- en re-vaccinaties)
Leeftijdsgroep 18 jaar en ouder: 758 vaccinaties (primo- en re-vaccinaties)

Hiermee werd bereikt, dat op 1 Jan. 1951 van de 123.000 inwoners van Tilburg er 109.000 ooit gevaccineerd waren. De leeftijdsverdeling van de gevaccineerden en ongevaccineerden was als volgt (afgerond op 1000):

	gevaccineerden	niet-gevaccineerden
Personen geboren voor 1924	58.000	—
Personen geboren van 1924 t/m 1932	6.000	12.000
Personen geboren van 1933 t/m 1939	15.000	—
Personen geboren van 1940 t/m 1950	30.000	2.000

§ 2. Ontdekking en beloop van de epidemie.

Op 24 April 1951 werd door een huisarts aan de Directeur van de G.G. & G.D. om bemiddeling verzocht voor het verkrijgen van gezinshulp in een gezin, waar meerdere volwassenen zouden lijden aan een ernstige vorm van waterpokken. De diagnose was gesteld, nadat de huisarts eerst een dermatoloog en daarna een internist in consult geroepen had. Tevens werd bij deze aanvrage vermeld, dat buiten dit gezin nog andere volwassenen aan deze ziekte zouden lijden, terwijl kinderen uit hun omgeving niet werden aangetast.

Aan de hand van deze gegevens vroeg de Directeur van de G.G. & G.D. om advies aan de Geneeskundige Inspecteur van de Volksgezondheid van Noord Brabant. Hierna werd op 25 April een onderzoek ingesteld en werd de inhoud uit de vesikels van een patient opgevangen en opgestuurd naar Prof. J. D. V e r l i n d e te Leiden. In dit materiaal werd, na kweek op het chorioallantoismembraan van een bebroed kippenei, variolavirus aangetoond. Zo werd dus bewezen dat de onderzochte patient aan pokken leed en niet aan waterpokken.

Al spoedig bleek dat de ziekte reeds sedert eind Februari in Tilburg aanwezig was en dat zeker 7 patienten haar hadden doorgemaakt en ervan waren genezen, voordat op 29 April de juiste diagnose werd gegesteld. De patient, waarbij de ware aard van de ziekte aan het licht kwam, behoorde tot de 4de generatie in de keten van de infectie.

Voor zover na te gaan, was de eerste patient Dhr. A., geboren in 1900, een vogelhandelaar. Als mogelijke infectiebron kan een in het begin 1951 uit India geimporteerde gier worden aangezien. Men kan zich voorstellen, dat deze aasvogel het virus aan zijn lichaamsoppervlak bij zich droeg of dat zijn kooi met het virus was geinfecteerd. Toen de aard van de epidemie bekend werd, bleek de vogel gestorven te zijn. Spoedig na de dood waren en lijk en kooi gedestrueerd en zodoende was onderzoek achteraf niet meer mogelijk.

Dhr. A. was in zijn jeugd gevaccineerd. Hij kwam maar zelden in het buitenland en was nooit buiten Europa geweest. Het staat vast, dat hij kort voor zijn ziekte niet in een met pokken besmet gebied is geweest. Zijn broer, die mede-eigenaar van het bedrijf is, was wel vaak op reis, ook buiten Europa, maar daardoor was hij gedwongen zich te laten revaccineren, hetgeen voor het laatst in 1949 was geschied. Deze is dan ook niet ziek geworden. Dhr. A. werd ziek op 23 Febr. 1951 met een algemeen ziektegevoel, hoofdpijn en koorts. Op 25 Februari kreeg hij een exantheem, dat spoedig vesiculeus werd. Na enige tijd droogden de vesikels in tot crustae en ongeveer 4 weken na het ziekte-

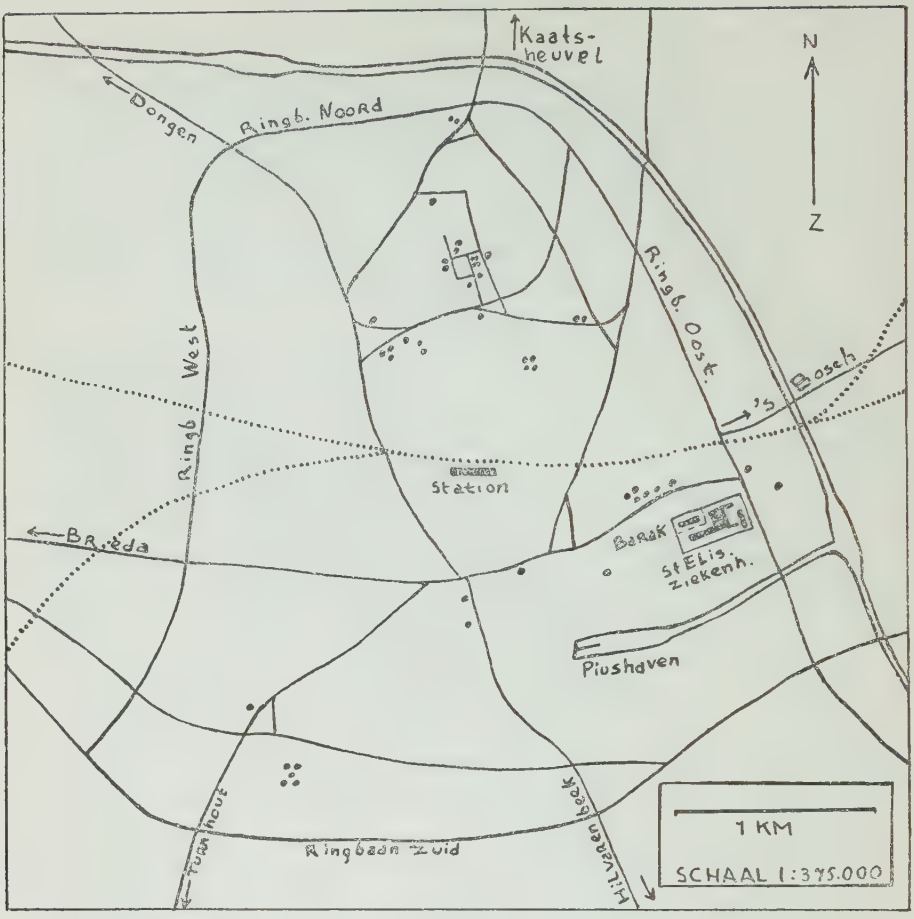


Fig. 2.
Plattegrond van Tilburg. Door zwarte stip wordt woning van één patient aangeduid.

begin waren deze bijna alle afgevallen. Hij had een dicht gezaaid exantheem.

Hij werd verpleegd door zijn vrouw, die geboren was in 1902. Omdat de diagnose waterpokken was gesteld, heeft zij niet veel voorzorgen in acht genomen en bleef zij ook naast haar man slapen tijdens zijn ziekte. Zij werd op 11 Maart ziek met hoge koorts en hoofdpijn en op 13 Maart kreeg zij een exantheem, dat spoedig vesiculeus werd. Zij was in haar jeugd gevaccineerd.

Dhr. B_1, een vriend, werd op 15 Maart ziek, na Dhr. A. bezocht te hebben toen deze pokkenefflorescenties had. De datum van dit bezoek wist men zich achteraf niet meer te herinneren.

Dhr. C_1, eveneens een vriend, bezocht Dhr. A. op 25 Februari en 7 Maart. Hij werd op 21 Maart ziek.

Deze eerste patienten waren allen 40 tot 50 jaar oud.

Voor de verdere gang van de epidemie zie fig. 1.

Hierin ziet men, dat de eerste patient ziek werd op 23 Februari en de laatste patient, mej. Fa. op 25 Mei en dat er 5 of 6 generaties van patienten geweest zijn en dat de gehele epidemie, voor zover bekend is, 51 patienten betrof.

De diagnose van de ziekte werd voor het eerst gesteld bij patiente E_2. Zij behoorde tot de 4e generatie van patienten (zie fig. 1).

Bijna alle patienten woonden in Tilburg. De uitzonderingen waren: Past. F_3, wonende te Geldrop, Mej. W., wonende te St. Michiels-Gestel, Dhr. X., wonende te Den Bosch, Dhr. Y., wonende te Vught en Mevr. Ua., wonende te Utrecht. Dhr. O. woonde in Tilburg, maar tijdens het uitbreken van de ziekte verbleef hij sedert kort in het Huis van Bewaring te Breda. Op fig. 2 staat aangegeven waar de patienten in Tilburg woonden.

Van de 51 patienten waren 37 ouder dan 30 jaar en hiervan waren 15 patienten ouder dan 50 jaar. De jongste waren resp. 8, 9, 16, 16, 18, 19 en 21 jaar oud; de 2 patienten van 16 jaar woonden buiten Tilburg. Vier patienten waren ongevaccineerd; zij waren resp. 16, 18, 19 en 21 jaar oud. De overige 47 patienten waren gevaccineerd. Op tabel I is de leeftijdsverdeling in schema gebracht.

TABEL I

VERDELING VAN DE PATIENTEN OVER DE LEEFTIJDSGROEPEN

Leeftijd	0–15 j.	16–25 j.	26–35 j.	36–50 j.	51–69 j.	70 j. en ouder
Aantal ongevaccineerden		4				
Aantal gevaccineerden	2	3	6	20	11	5

§ 3. Wijze van de besmetting.

Van de meeste patienten is de besmetter bekend. Van velen staat het tijdstip van hun besmetting vast, evenals de wijze waarop zij besmet zijn.

Van 5 patienten bestaat er wel een vermoeden, wie hun besmetter was, maar ontbreekt de zekerheid:

Dhr. I_1 was verloofd met Mej. Ca.. De achtertuin nu van de familie Ca. wordt door een fietspad gescheiden van de achtertuin van de familie E. en in beide achtertuinen is er een poortje, zodanig, dat beide poortjes tegen over elkaar op het fietspad uitkomen. Het is waarschijnlijk, dat Dhr. I_1, die bij de familie Ca. meestal met zijn fiets via de achtertuin binnenkwam hier door indirect contact is geinfecteerd. Hij woonde in een huis, dat op hemelsbreedte ruim 2½ km van de familie Ca. verwijderd was en in een buurt staat, waar op dat moment totaal geen patienten woonden. Op de fabriek waar de Dhr. I_1 werkte, waren vóór hem geen patienten.

Mevr. M. leidde een teruggetrokken leven. Zij had evenals haar man, die niet ziek geworden is, geen contact met de buurtbewoners. Zij woonde op hetzelfde plein als de familie E..

Mevr. N. en Dhr. O. woonden schuin tegenover elkaar in een korte straat, die uitkomt op het plein, waar de familie E. woonde. Er is van beide geen direct contact bekend, noch met de familie E., noch met andere patienten.

Dhr. F_1 beweert Dhr. B_1 op 1 April op het zangkoor van de kerk, waarin zij beiden zongen, ontmoet te hebben. Waarschijnlijk berust dit op een vergissing, want de Dhr. B_1 beweert, dat hij vóór of op die datum nog niet buitenshuis geweest is. Andere mogelijkheden tot direct of indirect contact met een andere infectiebron hebben we niet kunnen achterhalen.

Van 4 andere patienten is de infectiebron wel bekend, maar staat de wijze waarop zij geinfecteerd zijn, niet geheel vast:

Dhr. T. is een buur van Mevr. Q., die op haar beurt een buur was van Dhr. F_1, een oom van haar. Mevr. Q. ontving vaak bezoek van personen, die zo juist Dhr. F_1 bezocht hadden. Dit was ook het geval op 15 April, toen Dhr. T. bij haar aankwam in gezelschap van Dhr. Q., terugkomende van een voetbalwedstrijd. Dhr. T. heeft Dhr. F_1 nooit bezocht, in tegenstelling tot Mevr. Q.. Wel heeft hij na 15 April nog verschillende malen een bezoek aan Mevr. Q. gebracht. Mevr. Q. werd ziek op 27 April en Dhr. T. op 1 Mei. Het lijkt het meest voor de hand liggend, dat Dhr. T. door indirect contact is besmet.

Van de Heren G. en H. is de infectiebron waarschijnlijk Dhr. B_1 geweest, bij wie zij beiden in pension waren. Dhr. B_1 is na het uitbreken van het exantheem steeds op zijn kamer gebleven en is daar uitsluitend verpleegd door zijn vrouw, die niet ziek is geworden. G. en H. werden ziek resp. 5 en 6½ weken na Dhr. B_1. Daarom is het mogelijk, dat zij via een tussenschakel van een onbekend gebleven patient zijn geinfecteerd, hoewel natuurlijk infectie via crustae of diep in de handpalm

gelegen laesies, die pas later aan de oppervlakte kwamen, mogelijk is. Ook moet de mogelijkheid nog overwogen worden, dat Dhr. G. door Mej. E_1 besmet werd. Mej. E_1, die als dienstbode bij de Fam. B_1 werkte, werd ziek op 2 April en bleef thuis na 's middags 3 April, waar zij op 5 April exantheem kreeg, terwijl Dhr. G. op 18 April ziek werd. Gezien de andere mogelijkheden van besmetting lijkt deze laatste ons minder waarschijnlijk en ook blijft dan nog het probleem, dat Dhr. H. nog weer 10 dagen later ziek werd.

Dhr. K.[1] is de vader van Dhr. K., de verloofde van Mej. E_2. Op 29 April bezocht hij Mej. E_2, die toen in het crusteuse stadium was. Bovendien was er nog een direct contact mogelijk via zijn zoon, die Mej. E_2 gedurende haar ziekte regelmatig bezocht had. Op 28 April werd deze zoon ziek en hij bleef daarmee in contact, totdat deze op 30 April, nog juist in het invasiestadium, in het ziekenhuis werd opgenomen.
De heer K[1] werd zelf ziek op 7 Mei. Het lijkt het meest waarschijnlijk, dat besmetting tijdens bezoek aan Mej. E_2 tot stand gekomen is.

Van 2 patienten, nl. Dhr. Ea. en Mej. Fa. is er geen enkel vermoeden, wie de besmetter geweest kan zijn.

De wijze van besmetting is bij de bovengenoemde 11 patienten dus onduidelijk, en bij 2 ervan zelfs totaal onbekend. Bij de meesten van deze 11 bestaat er de mogelijkheid van direct contact. Slechts bij de heren I_1 en T. pleiten de feiten het meest voor een indirect contact.

Bij 3 patienten is de besmetting practisch zeker door indirect contact tot stand gekomen en wel door middel van wasgoed. De was van Dhr. F_1, die ziek werd op 12 April, werd behandeld door een wasserij te Vught. Deze werd om de 14 dagen opgehaald en dit geschiedde ook op 25 April toen patient in het crusteuse stadium verkeerde van een ziekte, die als waterpokken was gediagnostiseerd. De was werd toen opgehaald door Dhr. X. die expeditieknecht was van genoemde wasserij. Deze ongevaccineerde jongeman werd op 7 Mei ziek en 2 andere werknemers nl. Mej. W. en Dhr. Y., die op de inpakafdeling werkten en die wel gevaccineerd waren, werden ziek op resp. 6 en 12 Mei. Beide laatsten zijn waarschijnlijk geinfecteerd door de reeds geledigde wasmand. Het 40 man tellende personeel bestond voornamelijk uit onvolwassenen, die met uitzondering van 5 in hun jeugd gevaccineerd waren. Aan deze goede vaccinatietoestand zal het wel te danken geweest zijn, dat slechts 3 personen ziek werden, terwijl zeker een groter aantal met het wasgoed of de wasmand in contact geweest is.
Van de overige 37 patienten kan met voldoende zekerheid worden aangenomen, dat de besmetting via direct contact tot stand gekomen is. Vaak zal dit via druppelinfectie geweest zijn; velen immers hebben de

besmetting overgedragen terwijl ze nog in het papuleuse of in het begin van het vesiculeuse stadium verkeerden en alle laesies op het lichaam nog intact waren, terwijl de laesies van het enantheem, die tegelijkertijd met die van het exantheem ontstonden, spoedig stuk gingen (zie later).

§ 4 Incubatieperiode.

De incubatieperiode is alleen maar met juistheid vast te stellen, indien de patient slechts eenmaal of meerdere malen, maar dan met een interval van een week of langer, contact gehad heeft met zijn besmetter. De patienten, die aan deze voorwaarden voldeden, zijn gerangschikt in tabel II, onder vermelding van de incubatieperiode, de ziektedag van hun besmetter en de exantheemdag van hun besmetter.

TABEL II

DUUR VAN INCUBATIE PERIODE VAN DE PATIENTEN WAARVAN VASTSTAAT, DAT ZIJ SLECHTS ÉÉN(TWEE) MAAL CONTACT HADDEN MET HUN BESMETTER

Naam van de patient	Vaccinatietoestand van de patient v = gevaccineerd o = ongevaccineerd	Incubatieperiode van de patient	Van de besmetter op dag van contact met patient:	
			Ziektedag	Exantheemdag
Mej. E_2	o	14 dagen	7e	4e
Dhr. X.	o	12 dagen	19e	15e
Past. F_3	v	14(17) dagen *	4e(7e)	1e(4e)
Dhr. S.	v	11 dagen	13e	10e
Mevr. S.	v	13 dagen	13e	10e
Dhr. U.	v	13 dagen	11e	7e
Dhr. V.	v	13 dagen	16e	12e
Mej. W.	v	12 dagen	19e	15e
Dhr. Z.	v	13 dagen	20e	16e

* Past. F_3 had contact met zijn besmetter op resp. 14 en 17 dagen vóór het uitbreken van zijn ziekte.

Men ziet hieruit, dat de incubatieperiode varieert van 11 t/m 14 dagen met een gemiddelde van 12 tot 13 dagen, zowel bij ongevaccineerden als bij gevaccineerden.

De gegevens omtrent de overige patienten zijn in overeenstemming met deze incubatieperiode van 11 t/m 14 dagen, behalve die van Dhr. K^1, die pleiten voor een incubatie periode van 8 dagen.

§ 5. Besmettelijkheid van de ziekte gedurende de verschillende ziektestadia van de besmetter.

Een aantal patienten was sedert de eerste ziektedag van de besmetter met hem in een dagelijks, vaak zeer intensief contact. Dit betrof huisgenoten, familieleden en wijkverpleegsters. Deze patienten zijn gerangschikt in tabel III, waarin vermeld staat het aantal dagen tussen de eerste ziektedag, resp. eerste exantheemdag van de besmetter en de eerste ziektedag van de geinfecteerde patient.

TABEL III

DUUR VAN DE 1e ZIEKTEDAG, RESP. 1e EXANTEEMDAG VAN DE BESMETTER TOT DE 1e ZIEKTEDAG VAN DE GEINFECTEERDE PATIENT, NA DAGELIJKS CONTACT VANAF 1e ZIEKTEDAG VAN DE BESMETTER

Naam van de patient	Aantal dagen van 1e ziektedag besmetter tot 1e ziektedag patient	Aantal dagen van 1e exantheemdag besmetter tot 1e ziektedag patient
Mevr. A.	17	15
Mevr. B_2	19	16
Jan (zoon van B_2)	22	19
Ria (dochter van B_2)	22	19
Mevr. C.	21	18
Mevr. E^1	17	13
Mevr, F_1	16	12
Dhr. I_2	15	13
Zr. P.	14	12
Mej. R.	16	12
Dhr. Aa.	15	13
Mevr. Aa.	16	14
Mevr. Ba.	15	13
Mej. Ca.	16	14

Ook leverden enkele patienten, die tijdens het invasiestadium met talrijke personen in aanraking geweest zijn, interessante gegevens op:

Zr. L., een wijkverpleegster had op 14, 15 en 16 April depocillineinjecties gegeven aan Mej. E_1, die op dat tijdstip een pustuleus exantheem had. Hoewel de aard van de ziekte toen nog niet bekend was, heeft zij Mej. E_1 beschouwd als een sterk contagieuse patient en dienovereenkomstig gehandeld. Desondanks werd zij op Zondag 29 April acuut ziek met hoge koorts, algemene malaise, hoofdpijn en erge pijn in de lendenstreek. Dit alles heeft haar niet belet om op 30 April en een gedeelte van 1 Mei de patienten in haar wijk te verzorgen. In de nacht van 1 op 2 Mei werd zij opgenomen met een haemorrhagische rash in de dijdriehoek en in de zij tot aan de oksels toe en met bovendien een

beginnend papuleus exantheem. De patienten, die zij na 29 April bezocht heeft, zijn, evenals hun huisgenoten en de andere zusters van het klooster waarin zij verbleef, nauwkeurig gecontroleerd. Er waren onder deze contacten ook enkele ongevaccineerden. Niemand van hen heeft pokken gekregen.

P a s t o o r F_3, wiens parochie in Geldrop ligt, was te Tilburg geinfecteerd door zijn broer F_1, en hij werd ziek op 2 Mei. Desondanks was hij blijven rondlopen en zijn geestelijke bediening blijven uitoefenen en hij was daarbij met zeer veel mensen in contact geweest, totdat hij op 5 Mei in elkaar zakte en in de nacht van 5 op 6 Mei werd opgenomen met een beginnend papuleus exantheem. Hoewel men in Geldrop de kinderen steeds trouw heeft laten vaccineren was de vaccinatietoestand hier iets minder goed dan in Tilburg, daar in 1947 geen revaccinaties op grote schaal hadden plaatsgevonden. Toch heeft behalve Pastoor F_3 te Geldrop niemand pokken gekregen.

D h r. Z., een bakkerspatroon, had Dhr. F_1, die toen in het pustuleuse stadium verkeerde, op 26 April een kort bezoek gebracht om hem een rekening te komen betalen. Hij werd op 9 Mei flink ziek, maar wegens de Pinksterdrukte heeft hij doorgesjouwd t/m 12 Mei. Hij heeft in die tijd brood en gebak gebakken, bestellingen rondgebracht, enz. en is pas na de avond van 12 Mei op bed gebleven. Op 13 Mei kreeg hij een exantheem. Hoewel hij met veel mensen, zowel in direct als in indirect contact is geweest, heeft niemand van al deze contacten pokken gekregen.

M e j. F a., die ongevaccineerd was, en waarvan de besmetter ondanks ijverige naspeuringen onbekend gebleven is, werd op 25 Mei acuut ziek. Op 26 Mei voelde zij zich 's morgens weer wat beter en voelde zij zich weer in staat om haar werk op een confectiefabriek te hervatten. Zij is toen in contact geweest met veel meisjes, o.a. met minstens 2 ongevaccineerde meisjes, die naast patiente werkten. Zij voelde zich 's middags echter weer zo ziek, dat ze thuis gebleven is en sedertdien heeft zij bedrust gehouden en is daarbij met bijna niemand in contact gekomen, ook niet met een ongevaccineerde broer. Toen zij op 28 Mei exantheem kreeg is haar isolatie thuis nog strenger geworden en op 31 Mei werd zij in de barak Buitenzorg opgenomen, nadat door virusonderzoek de diagnose pokken gesteld werd. Noch haar broer, noch de andere contacten zijn ziek geworden. Wel bleek het keelspoelsel van een van de contacten, Mej. Ha., dat op 13 Juni werd afgenomen positief te zijn op variolavirus. Mej. Ha. werkte in hetzelfde vertrek van het atelier als Mej. Fa., maar op een plaats ver verwijderd van

Mej. Fa. terwijl het bekend is, dat zij niet in nauwer contact met Mej. Fa. geweest is. Mej. Ha. was nooit gevaccineerd.

D h r. B_1, caféhouder, voelde zich na Dhr. A. begin Maart (?) bezocht te hebben op 15 Maart ziek. Hij voelde zich „grieperig" en ging naar bed. Omdat er toen in zijn café een biljartdemonstratie gegeven werd, is hij Zaterdagmiddag 17 Maart opgestaan en heeft hij in het café met veel mensen contact gehad. De volgende middag, dus op 18 Maart, kreeg hij een exantheem, dat leek op mazelen, maar dat zich spoedig tot vesikels ontwikkelde. Voor zover bekend heeft hij vóór 18 Maart niemand besmet.

D h r. G., werd op 18 April ineens „grieperig". Toch bleef hij naar de fabriek te Waalwijk, waar hij werkzaam was, gaan, totdat hij op 20 April niet meer verder kon en naar bed gegaan is. Op 21 April kreeg hij een maculeus exantheem, dat spoedig vesiculeus werd. In de fabriek heeft niemand pokken gekregen.

De besmettelijkheid van patienten met variola sine exanthemate

De diagnose variola sine exanthemate is moeilijk. Hij is slechts te stellen bij een patient, die geleden heeft aan de ziekteverschijnselen van het invasiestadium, zonder daarna een exantheem vertoond te hebben. Het is nu de vraag of deze patienten toch geen, zij het onopvallend, exantheem kunnen hebben. In verband hiermee is het interessant, dat te Tilburg bij 2 personen, nl. Mej. Ga. en Mej. Ha. (zie Ausems en Verlinde, 1953) het keelspoelsel bij kweek variolavirus opleverde, terwijl zij beiden bij nauwkeurige observatie geen exantheem vertoond hebben en voor zover zichtbaar ook geen enantheem (zie ook: Discussie).
Bij 3 personen werd de diagnose variola sine exanthemate overwogen en wel bij Past. T., Mej. Ga. en Mej. Ha..

P a s t o o r S. was in zijn jeugd 2 maal gevaccineerd. Hij was op 15 April en verschillende malen daarna op bezoek geweest bij Dhr. F_1, die op 16 April een exantheem kreeg. Op 30 April kreeg hij flinke koorts tot 39.5 °C, voelde zich zwaar ziek en had pijn in het hoofd en de ledematen. Hij werd op 3 Mei in Buitenzorg opgenomen. Hij werd daaruit op 10 Mei ontslagen, nadat hij sedert 17 Mei koortvrij was en exantheem noch enantheem vertoond had.

M e j. G a. was als klein kind gevaccineerd. Zij had op het moment, dat Mevr. M. juist papuleuse erupties vertoonde, nl. op 5 Mei, deze patiente een wasbeurt gegeven. Dit contact werd pas op 16 Mei aan de G.G. & G.D. bekend. Isolatie in het Cenakel volgde prompt. Hier klaagde zij op 17 Mei over pijn in het hoofd en in de rug en

's avonds bleek haar temperatuur 38 °C te zijn. Op 19 Mei werd spoelsel uit haar keel opgestuurd voor variolakweek. Omdat zij tot dan toe geen exantheem of enantheem vertoond had, werd zij op 24 Mei ontslagen. Kort hierna werd de uitslag van de variolakweek bekend en deze bleek positief te zijn. Voorzover bekend heeft Mej. Ga. de ziekte niet verspreid.

M e j. H a., die ongevaccineerd was, had op 25 en 26 Mei een verwijderd contact gehad met Mej. Fa. (zie boven). Op 2 Juni werd zij geisoleerd. Zij werd niet gevaccineerd, omdat het risico hiervan groot leek in verhouding tot de kleine kans, dat zij pokken zou krijgen. Op 11 of 12 Mei heeft zij na een vetrijke maaltijd lichte gastro-enteritisverschijnselen vertoond, zonder enige temperatuursverhoging. Verder heeft zij zich tijdens en na de isolatie volkomen gezond gevoeld. Op 13 Juni werd keelspoelsel opgestuurd voor kweek op variolavirus. Toen zij reeds uit haar isolement ontslagen was, werd de uitslag bekend en deze bleek positief te zijn.

In tegenstelling tot de 2 andere patienten menen wij wegens het ontbreken van ziekteverschijnselen, die verdacht waren voor het invasiestadium, bij Mej. Ha. de diagnose variola sine exanthemate niet te mogen stellen (zie: Discussie). Hoe het ook zij, deze patiente heeft de ziekte voor zover ons bekend niet verspreid.

§ 6. Discussie:

Overzien we alle gegevens, dan blijkt dat de epidemie 2 maanden bestond, voordat zij ontdekt werd en dat er toen reeds 7 patienten van de ziekte genezen waren. Bij allen en ook bij de andere patienten, die in het vesiculeuse stadium verkeerden, voordat de ware aard van de ziekte ontdekt werd, werd de diagnose waterpokken gesteld. Bij een paar patienten werd de diagnose door geconsulteerde internisten en huidartsen bevestigd. Dat de diagnose pokken niet werd gesteld, was te wijten aan verschillende factoren:

a) De efflorescenties hebben bij gevaccineerden (de genoemde 7 patienten waren allen in hun jeugd gevaccineerd) vaak een atypisch uiterlijk.
b) Het ziektebeeld was aan de meeste Nederlandse artsen onvoldoende bekend.
c) Bij een paar patienten had men de diagnose pokken serieus overwogen, maar weer verworpen, omdat men op dat moment geen verband kon leggen tussen de patient en met pokken besmette gebieden.

d) Men had helaas verzuimd om virusonderzoek te laten verrichten uit de efflorescenties van patienten, waarbij men aan de diagnose pokken gedacht had.

Bezien we echter het beloop van recente epidemieën in andere landen dan zien we dat ook hier de diagnose aanvankelijk vaak gemist werd, zelfs bij patienten, die zojuist uit met pokken besmette gebieden waren aangekomen; zie b.v. epidemie te Brighton in 1950-1951 (Public Health, 1951) en de epidemie te Glasgow in 1950 (Public Health, 1950).

Dat het bij enkele patienten niet bekend wordt door wie zij besmet zijn, is niet ongewoon. De kans is nl. zeer groot, dat er enkele patienten niet herkend zijn, dus ook niet achteraf, nadat bij Mej. E_2 en Dhr. I_1 de diagnose pokken gesteld werd. Als iemand, met een vrij hoge graad van immuniteit voor pokken, deze ziekte toch krijgt, dan heeft hij grote kans een zeer dun gezaaid of atypisch exantheem te krijgen, dat hij zelf niet opmerkt of ongevaarlijk acht. Tijdens het invasiestadium zal hij zich vaak ziek gevoeld hebben en op bed hebben gelegen, maar na het uitbreken van het exantheem voelt hij zich niet meer ziek, gaat hij weer rondlopen en kan hij door het enantheem, dat vaak ook bij een licht exantheem kan bestaan, de infectie verspreiden. Deze niet herkende patienten zijn het, die een groot gevaar kunnen opleveren voor de verspreiding van de ziekte en die vermoedelijk de oorzaak zijn van het feit, dat van enkele patienten de besmetter niet was op te sporen. Het is o.a. om deze niet te herkennen besmetters, dat enkelen, o.a. Killick Millard (1951), de waarde van de vaccinatie betwijfelen.

De gegevens van Mej. Ha. zouden een steun kunnen zijn voor de opvatting, dat ook een patient met variola sine exanthemate besmettelijk kan zijn. In deze epidemie heeft men echter niet kunnen constateren, dat de ziekte werkelijk door een dergelijke patient is verspreid, en ook de gegevens uit andere epidemieën pleiten voor de veronderstelling, dat de besmettelijkheid van een patient met variola sine exanthemate hoogstens zeer gering geacht mag worden.

Het is overigens erg moeilijk om conclusies te trekken uit het feit, dat bij 2 personen, waarbij geen exantheem of enantheem geconstateerd is, een variolakweek verkregen werd uit het keelspoelsel. Daarvoor is het aantal nog te klein. In afwachting van verdere onderzoekingen zou het volgende kunnen worden opgemerkt:

1. Het is, indien de onderzochte persoon geen ziekteverschijnselen vertoont of vertoond heeft, niet uit te maken in welk stadium van de ziekte hij zich op het ogenblik, dat het keelspoelsel wordt afge-

nomen, bevindt. Bij ontbreken van ziekteverschijnselen is het zelfs niet bewezen, dat de onderzochte persoon aan deze ziekte lijdt of geleden heeft. Men kan zich dan goed voorstellen, dat het virus in de keel aanwezig was, zonder in de cellen te zijn binnengedrongen.

2. Bij ontbreken van ziekteverschijnselen moet men bedacht zijn op een, zij het kleine, kans, dat er een materiaalverwisseling heeft plaats gehad. Herhaling van een positieve uitkomst maakt een kans op vergissing natuurlijk nog slechts zeer gering.

Bij Mej. Ha. hebben we gemeend de diagnose variola sine exanthemate niet te mogen stellen. Het zou ook wel heel erg toevallig geweest zijn, als Mej. Ha., die slechts in verwijderd contact is geweest met Mej. Fa. wel besmet was en degenen, die met deze patiente in een veel nauwer contact geweest zijn, niet. Het is daarom, dat we menen, dat Mej. Ha. niet door Mej. Fa. is geinfecteerd, maar door een andere bron, misschien dezelfde, als degene, die Mej. Fa. besmet heeft. Verder is het natuurlijk mogelijk, dat Mej. Ha. besmet is tijdens haar isolatie.

Een verspreiding van de pokken door wasgoed van een niet herkende patient komt men bij veel epidemieën tegen; zie b.v. epidemie te Rotterdam in 1929, (K r a m e r, 1930), Luik in 1947 (L e g r o s, 1948, en d e W e v e r 1948), epidemie te Glasgow 1950 (P u b l i c H e a l t h, 1950), epidemie te Brighton 1950-1951 (P u b l i c H e a l t h, 1951). Gelukkig was het ziektebeloop bij het personeel van de wasserij te Vught gunstiger dan bij hun collega's, die bij bovengenoemde Engelse epidemieën met pokken besmet waren.

Bij de meeste patienten is er echter besmetting geweest door direct contact. Het is waarschijnlijk, dat deze besmetting gewoonlijk plaats vindt via de ademhalingswegen. Volgens D o w n i e (1951) veroorzaakt het virus waarschijnlijk een kleine, snel genezende primaire laesie in het slijmvlies van de bovenste luchtwegen, b.v. de trachea, en vandaaruit dringt het virus via de lymphwegen naar een lymphklier. Van hieruit verspreidt het zich in het bloed, dringt door in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem, vermeerdert zich daar, om na necrose van de aangedane cellen weer in het bloed te komen en zich dan te verspreiden naar de huid en naar de slijmvliezen van mond, oesophagus, bovenste ademhalingswegen t/m de bronchi en ook naar de inwendige organen.

In de slijmvliezen zijn de laesies oppervlakkiger en is hun dak door het ontbreken van de hoornlaag veel minder stevig dan die in de huid. Daardoor gaat het dak spoedig stuk, waarbij veel virus vrij komt, dat

zich dan via druppelinfectie kan verspreiden. Deze druppelinfectie speelt een belangrijkere rol in de verspreiding dan het virus in de crustae (Dixon, 1951).

Volgens Mac Callum (1950) bevindt zich de primaire haard in de long. Als argument hiervoor haalt hij de proeven aan, die Councilman en Tyzzer (zie: Brinckerhoff c.s., 1906) op apen verricht hebben. Deze hebben echter bij vele proeven slechts eenmaal een pneumonie kunnen vaststellen, waarbij variolavirus in het alveolaire epitheel werd aangetoond. Dit was bij een aap, die tegelijk met enkele andere langs endotracheale weg een scarificatie gegeven was in het trachea-slijmvlies, gevolgd door inhalatie van variolavirus. Bij de andere apen van die groep kon geen pneumonie worden vastgesteld. Bij zuivere inhalatie zonder scarificatie volgde er geen pneumonie en was er geen virus in het alveolaire epitheel aantoonbaar. Ook hebben Councilman c.s. (1904) bij obductie van 54 mensen, die aan variola overleden waren, geen viruspneumonie kunnen aantonen. Mac Callum acht besmettelijkheid van de patient reeds mogelijk tijdens de incubatieperiode. De grootste besmettelijkheid zou volgens deze auteur echter aanwezig zijn tijdens het invasiestadium en tijdens het eruptiestadium. Voor de besmettelijkheid tijdens het invasiestadium haalt hij geen klinische of epidemiologische gegevens aan. Dat patienten ook tijdens het invasiestadium besmettelijk kunnen zijn vindt men beschreven in de meeste oudere handboeken, zoals b.v. dat van Jochmann (1913 en 1924, *b*) maar men vindt deze mening ook nog bij Flu (1936, *b*) en bij Bezançon (1947). De laatste jaren wordt deze mening weer verdedigd door Dixon (1948). Deze auteur meent zelfs, dat de besmettelijkheid het grootste is tijdens het invasiestadium. De bewijzen, die hij voor deze mening aanhaalt bij zijn beschrijving van de pokkenepidemie, die in 1946 te Tripolitanië heerste, zijn m.i. verre van overtuigend. Hij neemt aan, dat de besmetter de ziekte verspreidt tijdens het invasiestadium, wanneer het tijdsverloop tussen de eerste exantheemdag van de besmetter en de eerste ziektedag van de geinfecteerde korter is dan 12 dagen of het tijdsbeloop tussen de eerste ziektedag van de besmetter en de eerste ziektedag van de geinfecteerde korter is dan 14 dagen. Nu is de incubatieperiode niet constant, evenmin als het invasiestadium. Dit blijkt al heel duidelijk uit de gegevens van een kleine epidemie als in Tilburg. Bovendien is het bij de bestudering van de door Dixon vermelde gevallen vaak niet duidelijk, dat de bovengenoemde periodes kleiner zijn dan 12 of 14 dagen. Verder is het bij een grote epidemie als die in Tripolitanië vaak niet uit te maken, wie de besmetter geweest

is en is het wellicht ook beter de gegevens, die een bevolking als in Tripolitanië verstrekt met een korreltje zout te nemen.

In overeenstemming met de opvatting van Ricketts en Byles (1908 *f*) is volgens Downie, (1951), Pickford Marsden (1951) en andere moderne auteurs de kans op besmettelijkheid tijdens het invasiestadium afwezig of zeer gering, hetgeen wellicht samenhangt met het feit, dat het enantheem eerst tegelijk met het exantheem ontstaat (Bras, 1950).

Bij vergelijking van tabel II met tabel III blijkt het niet nodig om besmettelijkheid tijdens het invasiestadium aan te nemen, want de cijfers uit de laatste kolom van tabel III zijn of gelijk aan of groter dan de incubatieperiode. Ook de reeds eerder vermelde gegevens van de 6 patienten, die tijdens hun invasiestadium zoveel contact gehad hebben met de andere personen en daarvan pracisch zeker niemand hebben besmet, pleiten wel zeer sterk voor de opvatting van Downie. Wat de incubatieperiode betreft (tabel II): deze is zowel bij gevaccineerden (deze 7 patienten, die plm. 30 tot 40 jaar oud waren, waren slechts in hun jeugd gevaccineerd) als bij ongevaccineerden gemiddeld 12 tot 13 dagen. Er is bij de gevaccineerden dus geen verkorting van de incubatieperiode waargenomen. Evenmin is iets gebleken van een verlenging van de incubatieperiode van patienten, die tijdens hun incubatieperiode gevaccineerd zijn (Mevr. Aa., Dhr. Aa., Mevr. Ba., Mej. Ca., Dhr. I_2 uit tabel III en ook Mej. Da.). Deze gegevens zijn niet in overeenstemming met de opvatting van Von Pirquet, verdedigd door C. L. de Jongh (1929, 1930), als zouden gevaccineerden een kortere incubatieperiode hebben dan ongevaccineerden en als zou vaccinatie tijdens de incubatieperiode een verlenging van deze periode tot gevolg hebben.

Uit de leeftijdsverdeling van de patienten blijkt wel zeer duidelijk de gunstige invloed die de vaccinatie heeft als prophylaxe tegen de pokken. Het was ook opvallend dat de ongevaccineerde patienten allen behoorden tot de catagorie van personen, die in de jaren 1923 t/m 1933 geboren waren, een categorie die noch aan vaccinatiedwang noch aan vaccinatiedrang onderhevig geweest is.

HOOFDSTUK III

BESTRIJDING VAN DE EPIDEMIE

In het „Rapport omtrent de pokkenepidemie te Tilburg" (Aussems, 1953), worden de maatregelen, die genomen werden ter bestrijding van de epidemie uitvoerig vermeld. Het is de bedoeling van dit hoofdstuk om op slechts enkele bijzonderheden nader in te gaan.
De bestrijding van de epidemie bestond uit:

1. De opsporing van de patienten en hun contacten.
2. De isolatie en behandeling van patienten in het als pokkenbarak ingerichte infectiepaviljoen „Buitenzorg" van het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg (zie Hoofdstukken IV, V, VI en VII) en van één patient in het Stads- en Academisch Ziekenhuis te Utrecht.
3. De isolatie van de contacten.
4. De vaccinatie van de inwoners van de bedreigde gebieden, maar vooral van personen, die in de naaste omgeving van de patienten verkeerden en degenen, die uit hoofde van hun beroep, gevaar liepen met pokken in aanraking te komen.
5. De desinfectie van goederen en woningen van de patienten.
6. De maatregelen om onnodige opeenhoping van de bevolking in de bedreigde gebieden tegen te gaan.

Ad. 3. Aan ongeveer 170 contacten werd te Tilburg de verplichting tot isolatie opgelegd. Hiervan verbleven er 68 gedurende hun verplichte afzondering in het als quarantaineverblijf ingerichte retraitehuis „het Cenakel" te Tilburg. Van de meer verwijderde contacten werden door de G.G. & G.D. lijsten opgesteld, die aan de huisartsen werden toegezonden. Mochten er zich ziekteverschijnselen voordoen bij een van deze personen, dan was zijn huisarts speciaal op hem geattendeerd. De contacten werden verzocht om zich gedurende 18 dagen te laten isoleren in plaats van de verplichte 14 dagen. Ook werden te Breda, 's Bosch, Vught en Utrecht contacten geisoleerd.
Ad. 4. De bevolking van Tilburg heeft zich in grote getale laten vaccineren. Van de 123.000 inwoners van deze stad werden er in de eerste

dagen na het bekend worden van de epidemie 103.000 gevaccineerd. Bij hoogstens een paar honderd personen betrof dit een primovaccinatie. Natuurlijk was het ook een eerste zorg, dat iedereen, die met de bestrijding van de epidemie te maken had, eerst gevaccineerd werd. Dit betrof dus artsen, personeel van de G.G. & G.D., personeel van de gemeentereiniging en de politie. Daar het hier bijna uitsluitend revaccinatie betrof leverde de vaccinatie van deze categorie geen problemen op.

In het St. Elisabeth Ziekenhuis werd op 30 April zo spoedig mogelijk een aanvang gemaakt met de revaccinatie van het gehele personeel. Een moeilijk probleem vormde echter een grote groep van ongeveer 100 niet gevaccineerden, die vooral verpleegsters en dienstmeisjes betrof. Aanvankelijk werd besloten om geen primovaccinatie te verrichten, ook niet op eigen verzoek van de betrokkenen. Op 2 Mei werd echter, na rijp beraad, toch besloten om ook aan deze ongevaccineerden de gelegenheid tot inenting te geven. Het gevolg was dat vrijwel iedereen uit deze groep de ingreep bij zich liet verrichten.

Twee van hen hebben encephalitis postvaccinalis gekregen: de ene, een leerlingverpleegster van 22 jaar heeft deze ziekte in een lichte graad doorgemaakt en herstelde volledig. De andere patiente, een doktersassistente van 20 jaar, die voor de inenting in een uitstekende lichamelijke conditie verkeerde, is overleden. Na op 5 Mei voor het eerst gevaccineerd te zijn, voelde zij zich op 13 Mei niet goed en ging thuis naar bed. Zij meende zich op 17 Mei in staat te voelen om weer aan het werk te gaan en zij bleef, ondanks hoofdpijn en algemeen gevoel van onbehagen, toch doorwerken, zonder haar klachten kenbaar te maken. Op 19 Mei kreeg zij heftige hoofdpijn en ging zij 's avonds braken, waarna voor het eerst medische hulp werd ingeroepen. Zij werd op 20 Mei in een zeer ernstige toestand met de ziekteverschijnselen van meningo-encephalitis in het ziekenhuis opgenomen en overleed op 24 Mei. Mogelijk heeft het feit, dat zij bleef doorwerken, ondanks flinke ziekteverschijnselen, een nadelige invloed op het ziektebeloop gehad.

Een andere categorie van personen, die in Tilburg en ook elders zorgen baarde, was die van de militairen. Men kon er zeker van zijn, dat van de lichtingen, die in 1951 onder de wapenen waren, het percentage ongevaccineerden 70 tot 80 bedroeg. Na rijp overleg werd door de betrokken instanties van de M.G.D. besloten om de in Tilburg gelegen militairen niet slechts te revaccineren, maar ook primovaccinatie te verrichten bij hen, die daartegen geen gegrond bezwaar maakten. Toen de epidemie zich buiten Tilburg dreigde uit te breiden, heeft men, voor

zover het de vaccinatie betreft, in de andere Nederlandse garnizoenen dezelfde gedragslijn gevolgd als in dat van Tilburg.

Onder de in Tilburg gevaccineerde burgers zijn 5 gevallen voor gekomen van encephalitis postvaccinalis. Twee ervan, nl. die van de doktersassistente en de leerlingverpleegster, die in het St. Elisabeth Ziekenhuis werkzaam waren, zijn reeds beschreven. Van de drie andere patienten was de eerste een jongeman van 16 jaar, die na een primovaccinatie een encephalomyelitis kreeg, waarvan hij geheel herstelde. De tweede patient was een man van 36 jaar, die in zijn jeugd gevaccineerd was en op 5 Mei werd gerevaccineerd, op 18 Mei ziek werd en hierna op 21 Mei werd opgenomen met de verschijnselen van een meningo-radiculo-myelo-encephalitis, type Guillain-Barré. Hij kon na 6 weken practisch volledig hersteld ontslagen worden. De derde patient was een man van 44 jaar, die vrij veel alcoholica gebruikte en in zijn jeugd gevaccineerd was. Na revaccinatie op 8 Mei werd hij, onder een sterk delirant beeld, op 20 Mei opgenomen met verschijnselen van encephalitis, waarvan hij spoedig genas.

Bij alle maatregelen werd zoveel mogelijk souplesse betracht om het leven in de stad zoveel mogelijk zijn gang te laten gaan en ook om de economische belangen, die in een industrie- en handelsstad als Tilburg zo'n grote rol spelen, zo weinig mogelijk te schaden.

De Tilburgse bevolking heeft een zeer goede medewerking verleend bij de bestrijding van de ziekte door de gegeven adviezen goed op te volgen en door zich goed te schikken in de maatregelen, die soms zeer onaangenaam waren en soms belangrijk economisch nadeel berokkenden. Ook heeft men veel medeleven getoond met de patienten en spontaan belangrijke steun verleend aan verschillende getroffenen.

Discussie:

Het is gelukkig, dat het gevaar voor verspreiding van pokken niet zo groot is, als men vaak meent. Dit is te wijten aan verschillende omstandigheden:

1. De patient wordt pas besmettelijk in het begin van het eruptiestadium. Gewoonlijk ligt hij dan nog op bed, omdat tijdens het invasiestadium de ziekteverschijnselen hem daartoe dwongen. Bij het uitbreken van eruptie gaat hij zich gewoonlijk wat beter voelen, maar verontrust door het exantheem zal hij, zo hij dit nog niet gedaan heeft, zijn huisarts consulteren, alvorens tot mobilisatie over te gaan. De ziekte kan dan ontdekt worden op een tijdstip, dat de patient nog sedert zeer kort besmettelijk is. Bovendien is hij

al vanaf het begin van de ziekte min of meer door de bedrust geïsoleerd en was hij dit ook gedurende de korte tijd, dat hij vóór het stellen van de diagnose besmettelijk was. Dit geldt nog meer als de epidemie ontdekt is, en zowel de huisarts als patient weten, dat men erg voorzichtig moet zijn, wanneer er een exantheem ontstaat na voorafgaande „griepachtige" ziekteverschijnselen.

2. Is de diagnose van de epidemie gesteld, dan kan men de contacten onder controle houden, al dan niet gepaard gaande met isolatie. Zodra een van hen ook maar enig ziekteverschijnsel toont, dat verdacht is op pokken, kan hij geisoleerd worden, om zodra de diagnose vast staat overgeplaatst te worden naar de pokkenbarak. Daar de eerste ziekteverschijnselen bijna steeds die van het invasiestadium zijn, volgt isolatie dus vóór het besmettelijk worden van het contact. (Zie: voorgaand hoofdstuk).
3. Gewoonlijk is er voor het verkrijgen van de ziekte een direct contact of een vrij intensief indirect contact (b.v. wasgoed) nodig. Verspreiding via vanuit de woningen van de patienten naar buiten gewaaid stof of via insecten is theoretisch wel mogelijk. In werkelijkheid zal verspreiding via deze laatste 2 wegen echter zelden of niet voorkomen. (Zie: volgende hoofdstuk).

Zolang er geen therapeuticum tegen de virusziekte zelf bekend is, is isolatie van de patient, die aan pokken lijdt, een dringende eis. Voor een patient, die aan een ziekte van groep A (in de zin van de Besmettelijke Ziektenwet 1928) lijdt wordt door de wetgever een strikte isolatie voorgeschreven. In 1929 werd door K u e n e n e n v a n L o g h e m bezwaar gemaakt tegen de toepassing van de A-bepaling op pokken, omdat zij een gebrek aan ruimte aanwezig achtten, waarin de patienten goed verpleegd en geisoleerd konden worden en omdat er geen goede vervoerdiensten aanwezig waren en de mogelijkheid van besmetting tijdens het vervoer overwogen moest worden. Nu deze bezwaren wel als vervallen mogen worden beschouwd, heeft de wetgever zelfs de A-bepalingen, behalve op pokken, ook toepasselijk verklaard op alastrim. Bij de bestrijding van de ziekte was dit een gelukkige omstandigheid. Het stellen van de differentieële diagnose tussen deze ziekten is in het begin vaak totaal onmogelijk. Als de ziekte nl. personen aantast met gedeeltelijke immuniteit, kan een gewijzigde en meestal goedaardige vorm van de ziekte ontstaan, waarvan het ziektebeeld identiek kan zijn aan alastrim. Pas als personen met geringe immuniteit worden aangetast blijkt de ware aard van de ziekte. Het virologisch onderzoek, overigens van groot belang bij het stellen van de diagnose

pokken laat geen onderscheid tussen pokken en alastrim toe. Doordat alastrim nu niet meer onder groep B valt, brengt het stellen van de diagnose voor het getroffen gebied weinig méér sociale en economische nadelen met zich mee dan de diagnose alastrim. Hierdoor wordt men bij het stellen van de differentieële diagnose niet meer onwillekeuring in de richting van de diagnose alastrim gedreven.

Het is niet noodzakelijk om een contactpersoon onmiddellijk te isoleren, nadat het bekend geworden is, dat hij met een besmettelijke patient in direct of indirect contact is geweest. In Engeland b.v. waar de vaccinatietoestand verre van ideaal is, mogen de contacten zich vrij blijven bewegen, maar dienen zij zich geregeld te melden voor contrôle. Zij worden dan geisoleerd zodra de eerste ziekteverschijnselen, die op pokken verdacht zijn, zich voordoen. Deze maatregelen blijken effectief te zijn (zie b.v. Mooltan-epidemie (P u b l i c H e a l t h, 1949) en andere epidemieën). Dat deze gedragslijn t.a.v. de contacten afdoende blijkt, laat zich begrijpen wanneer men bedenkt, dat bijna steeds de eerste ziekteverschijnselen die van het invasiestadium zijn. In zeer zeldzame gevallen verloopt het invasiestadium symptoomloos of ongemerkt; dan is het optreden van een exantheem of een enantheem of van beide het eerste ziekteverschijnsel. Er is in deze uitzonderingsgevallen dan het risico dat het virus verspreid wordt tussen het uitbreken van de eruptie en het tijdstip waarop deze wordt ontdekt. Uit de epidemieën in Engeland blijkt, dat dit risico gering is. Ook blijkt eruit, dat het risico van eventuele virusdragers niet groot is. Het is de taak van de epidemioloog om dergelijke risico's af te wegen tegen de nadelen van een rigoureuse bestrijding en zo nodig het risico op zich te nemen (D i x o n, 1951 en M o r g a n, 1951). De Nederlandse Wetgever (Besmettelijke Ziektenwet van 1928) verplicht de Inspecteur van de Volksgezondheid niet tot het adviseren tot isolatie („afzondering en waarneming") van de contacten; hij staat hem ook toe tot het adviseren van „toezicht en onderzoek", hetgeen neerkomt op maatregelen in dezelfde geest als die in Engeland.

Het dient overwogen te worden of het in ons land niet voldoende is om de contacten slechts de verplichting van „toezicht en onderzoek" op te leggen en om de verplichting van „afzondering en waarneming" eventueel slechts te laten gelden voor intensieve contacten, maar dan b.v. van de 8e tot de 19e dag na het eerste contact met de besmettelijke patient (8e dag: dan bijna zeker nog geen einde van de incubatieperiode; 19 dagen gelden ongeveer als het maximum dat kan verstrijken tussen het contact en de eerste ziekteverschijnselen). Bij de eerste catego-

rie volge isolatie na de eerste ziekteverschijnselen. Voor de laatste categorie is isolatie natuurlijk niet noodzakelijk, als hun immuniteit voldoende vaststaat.

Er zij nogmaals de nadruk op gelegd, dat het aanbeveling verdient om van de contacten regelmatig keelspoelsel op te sturen voor kweek op variolavirus, om zodoende een onderzoek in te stellen naar het verschijnen van eventuele virusdragers, waarbij geen ziekteverschijnselen gevonden zijn.

Bij de vaccinatie is het van groot belang, dat er rondom de patienten een dam wordt opgeworpen van personen die immuun zijn. Daarom diene men eerst vaccinatie toe te passen bij de omgeving van de patienten en bij de bestrijders van de epidemie. Is men ervan verzekerd, dat dit geschied is, dan kan men tot massavaccinatie overgaan.

Primo-vaccinatie werd over het algemeen slechts verricht bij personen, die in de naaste omgeving van besmettelijke patienten verkeerden en bij degenen, die deelnamen aan de bestrijding van de epidemie. Bij de overige personen uit de burgerbevolking werd slechts zelden primo-vaccinatie toegepast. Het middel zou erger kunnen zijn dan de kwaal en ook stonden de gevolgen van de primo-vaccinatie, die in 1947 bij personen boven het 7de jaar te Tilburg werd toegepast, nog te helder voor de geest (zie K e i z e r en N i e u w e n h u i s 1947). Voordat het ongevaccineerde personeel van het St. Elisabeth Ziekenhuis in de gelegenheid werd gesteld om zich met koepokken te laten inenten, had men zich rijp beraden over de nadelen van het niet tegen pokken gevaccineerd zijn, met daartegenover de nadelen van de primo-vaccinatie. Over deze laatste was men gezien de ervaring in 1947 niet erg optimistisch. Voor het gevaar van pokken was men bij deze categorie van het personeel echter nog meer bevreesd, gezien de ervaringen tijdens de pokkenepidemieën in Rotterdam en Den Haag in 1929 (K r a m e r, 1930 en d e J o n g, 1929 en 1930), maar vooral die in Luik 1947 (L e g r o s, 1948 en d e W e v e r, 1948), Parijs 1947 (B o y e r, 1947, B o u r e l, 1948, F a b r e, 1948), Wiesbaden 1947 (S c h u l z e, 1950), te Glasgow in 1950 (P u b l i c H e a l t h, 1950) en te Brighton in 1950-1951 (P u b l i c H e a l t h, 1951). In Rotterdam en Den Haag was bijna het gehele personeel in de jeugd gevaccineerd en in Den Haag waren, omdat de epidemie daar later uitbrak, de meesten kort tevoren gevaccineerd. Het hoofd van de wasserijen van de ziekenhuizen te Rotterdam overleed aan pokken; er werden zowel in Rotterdam als in Den Haag verschillende verpleegsters ziek met pokken, maar meestal slechts in lichte graad en niemand van hen overleed. Tijdens de epide

mieën in Engeland in 1947 (M u r r a y, 1948), kregen 78 mensen pokken. Hiervan waren 6 gevallen bij medisch personeel. Daarvan waren 3 ongevaccineerden. Te Glasgow kregen pokken: 8 verpleegsters (hiervan overleden er 3), een arts (overleden), een dienstbode (overleden). Zij waren bijna allen ongevaccineerd (zie ook: D e k k i n g, 1950). In Brighton kregen pokken: 8 verpleegsters (3 overleden) en 2 dienstmeisjes (beiden overleden). Ook zij waren bijna allen ongevaccineerd. Men zou voor het ongevaccineerde personeel nog een andere mogelijkheid kunnen aanwijzen, nl. evacuatie uit het ziekenhuis gedurende de epidemie. Hierdoor zou het ziekenhuis in grote moeilijkheden geraakt zijn als gevolg van personeeltekort. Bovendien zou een dergelijke maatregel op grote weerstand van de betrokkenen gestuit zijn. Zij wisten, dat het werk in een ziekenhuis nu eenmaal risico's met zich meebrengt en zij aanvaardden het risico, dat een primo-vaccinatie in het belang van hun zelf en in het belang van de patienten, die zij verzorgden, verricht werd, als iets vanzelfsprekends.

In Mei 1951 is massa-vaccinatie van de militairen te Tilburg en van militairen uit andere Nederlandse garnizoenen toegepast. Op 7 Aug. 1953 is uitgevaardigd de „wet immunisatie militairen". Deze houdt o.a. een bevestiging in, dat de militaire overheid de bevoegdheid heeft om, indien zij dit noodzakelijk acht, militairen aan primo-vaccinatie te onderwerpen. Het verdient overweging, dat het nog onderwerp van uitgebreide studies is, hoe encephalitis postvaccinalis kan worden voorkomen, zie b.v. N e l i s e.a. (1952) en L e l o n g en R a m o n (1952), en dat het toch ook niet onmogelijk is, dat ook dit probleem zal worden opgelost. Zou men primovaccinatie tegen pokken, een ziekte waarvan de besmettelijkheid bij goede bestrijding toch niet zo erg groot is, kunnen uitstellen tot een moment, waarop de vaccinatie geen gevaar meer oplevert, dan zou men verschillende jonge mensen de dood door encephalitis postvaccinalis kunnen besparen.

De diagnose pokken brengt voor een gebied, waarin deze wordt gesteld, vele nadelen met zich mee, zowel door de maatregelen bij de bestrijding van de ziekte, als door het odium, dat een dergelijk gebied treft. Bovendien wordt hierdoor onwillekeurig de „historische" angst opgewekt, die nog steeds voor deze ziekte heerst .Het is aan de pers en de radio om door sobere, rustige, objectieve en discrete voorlichting de bevolking van het getroffen gebied gerust te stellen en ook de bevolking van de niet getroffen gebieden te doen inzien, dat het verantwoord is om met slechts enkele restricties de normale betrekkingen met het getroffen gebied te blijven onderhouden. Over het algemeen hebben de Nederlandse publiciteitsorganen zich behoorlijk van deze taak gekweten.

HOOFDSTUK IV

INRICHTING VAN DE POKKENBARAK

De patienten, die na 29 April nog besmettelijk waren, werden allen opgenomen in het tot pokkenbarak ingerichte infectie-paviljoen „Buitenzorg" van het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg.

Toen het in 1947 bekend werd, dat er in Luik een pokkenepidemie heerste, werd door de Geneesheer-directeur van het St. Elisabeth Ziekenhuis een plan opgesteld tot inrichting van een pokkenbarak en tot de verdere voorzieningen die bij opneming en verpleging van pokkenpatienten getroffen dienden te worden. Dit plan bleek later in de meeste opzichten overeen te komen met de adviezen, die gegeven waren door de Commissie, die door de vergadering d.d. 11 April 1949 van de Geneeskundige Vereniging tot Bevordering van het Ziekenhuiswezen was ingesteld om de voorzieningen tot opneming en verpleging van pokkenpatienten te bestuderen; zie E n n e k i n g c.s. (1949).

Nadat op de late avond van 29 April bekend was geworden, dat er een pokkenepidemie in Tilburg heerste, werd op de morgen van 30 April met grote voortvarendheid aan de uitvoering van het plan begonnen en laat op de middag was alles gereed om de patienten te ontvangen. Kort daarna werd de eerste groep patienten opgenomen.

Het infectiepaviljoen „Buitenzorg" is een stenen gebouw, zonder verdieping, dat geheel vrij staat van het overige deel van het ziekenhuis. Het staat 15 meter verwijderd van een gebouw waarin de dierenstal en tevens de desinfectie-oven is ondergebracht en het staat minstens 20 meter verwijderd van de overige gebouwen van het ziekenhuis. Op fig. 3 ziet men een plattegrond van het St. Elisabeth Ziekenhuis, waarin „Buitenzorg" is aangeduid met K., de dierenstal + desinfectie-oven door J. Er worden in „Buitenzorg" gewoonlijk uitsluitend kinderen verpleegd. Deze patientjes werden op de morgen van 30 April ontslagen of geëvacueerd naar andere afdelingen van het ziekenhuis.

Inmiddels werd het gehele gebouw omgeven door een dubbele omheining. De binnenste bestond uit kippengaas van 2 m. hoogte, dat beves-

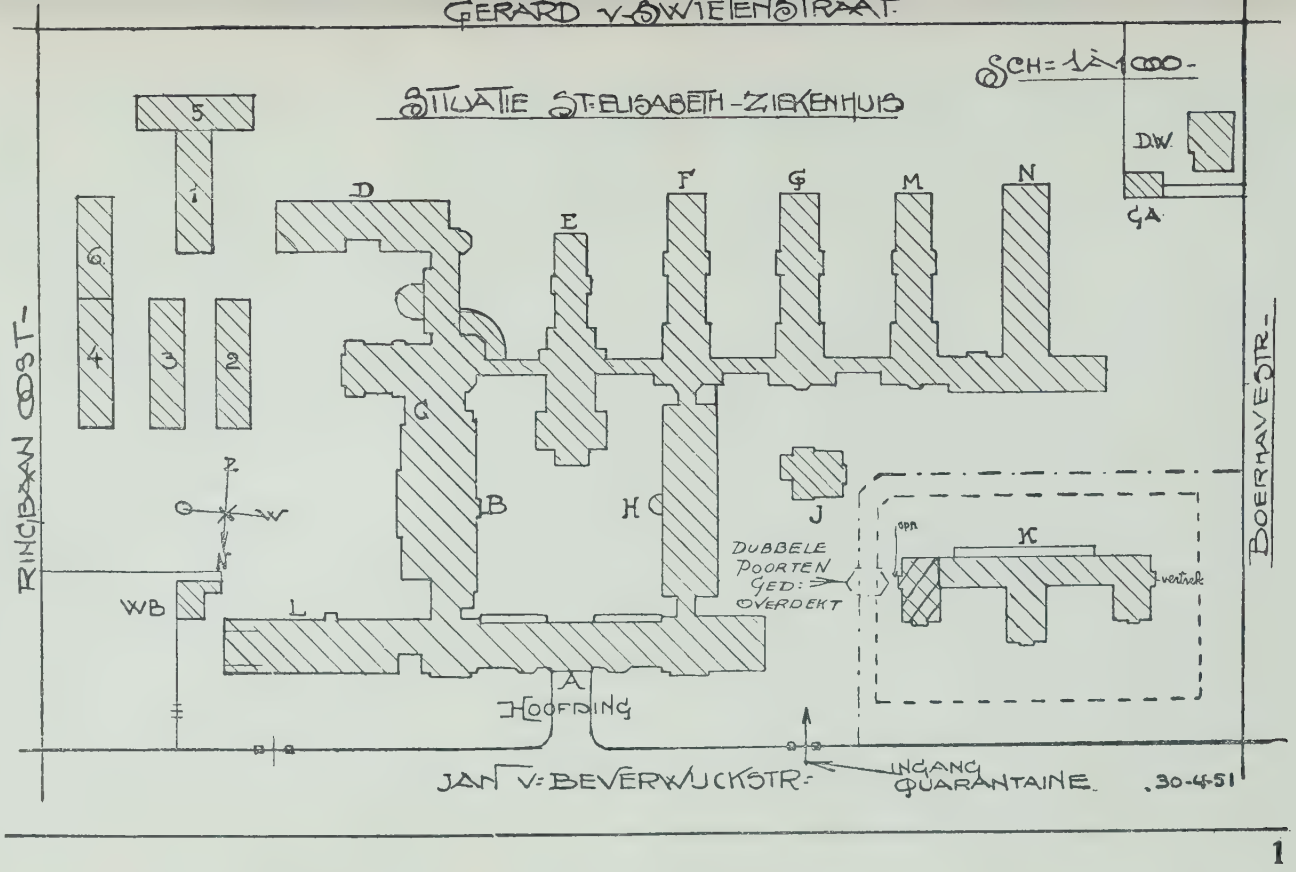


Fig. 3.

Plattegrond van het St. Elisabeth ziekenhuis te Tilburg op 30-4-1951.
Gebouw K is paviljoen „Buitenzorg". Hierin was het gearceerde deel het verblijf van de patienten en het geruite deel het verblijf van het personeel. De stippellijn eromheen was de omheining van kippengaas, de punt—streeplijn daaromheen was de omheining van prikkeldraad.
Bij „opn" kwamen de patienten binnen. Bij „vertrek" verlieten zij het gebouw. Het gedeelte rechtsboven is in fig. 4 in detail getekend

tigd was aan in de grond geslagen houten palen. Hij was op minstens 3 m. afstand van het paviljoen verwijderd; op de meeste plaatsen was deze afstand echter belangrijk groter. De buitenste omheining was op 3 m afstand van de binnenste verwijderd en bestond aan 2 zijden (N. zijde en W. zijde) uit de bestaande, 1.80 m. hoge stevige afrastering van de tuin van het ziekenhuis en aan de 2 overige zijden uit prikkeldraad aan houten palen.

De toegang tot de barak werd verkregen door een dubbele poort van 3 m. in beide omheiningen. Hij bevond zich tegenover de ingang van de barak. De tegenover elkaar liggende posten van beide poorten werden verbonden door kippengaas, zodat er tussen de beide poorten een sluis bestond en de ruimte tussen de 2 omheiningen totaal was afgesloten en dus ook niet door de poorten te bereiken was.

Deze sluis was gedeeltelijk overdekt door een afdak waaronder een tafel, waarop de verschillende voorwerpen, die in de barak gebracht moesten worden, konden worden neergelegd.

Aan de barakzijde van de binnenste poort lag een grote dweil, die geregeld doordrenkt werd met onverdunde formaline. Degenen, die de sluis van de barakzijde binnen gingen, moesten hierop eerst hun schoenen afvegen.

De binnenpoort opende naar de barakzijde, de buitenpoort naar buiten. Beide poorten waren voorzien van een hangslot, waarvan het buitenste van beide zijden geopend kon worden, terwijl het binnenste alleen van de zijde van de barak kon worden opengemaakt. Met een trekbel kon men het barakpersoneel duidelijk maken, dat hun aanwezigheid aan de poort gewenst was. Natuurlijk werd voorgeschreven dat er nooit iemand uit de barak tegelijk met iemand van buiten in de sluis aanwezig mocht zijn. (Zie ook: S t o l t e en W a s s e r, 1951).

De barak zelf was gescheiden in een klein gedeelte, nl. de oosterzijvleugel, dat voor de arts en verpleegsters werd gereserveerd en het overige veel grotere deel dat patientenafdeling was. In eerste instantie werden een arts, 2 religieusen en 4 lekenverpleegsters, die zich allen vrijwillig daartoe hadden aangemeld, in de barak gestationneerd. Later werd dit personeel nog met 2 lekenverpleegsters uitgebreid.

Zij waren allen met goed gevolg in hun jeugd gevaccineerd en het merendeel was ongeveer een jaar tevoren gerevaccineerd. Zij werden allen voor hun isolatie in de barak nogmaals gerevaccineerd. Allen kregen als gevolg van deze laatste vaccinatie een versnelde of gewone reactie. Zij wisten, dat zij gedurende de gehele tijd dat de pokkenverpleging moest geschieden in de barak geisoleerd zouden blijven met een maximum van 2 maanden. Voor dit personeel waren de nodige

slaapvertrekken aanwezig en een vertrek waarin gegeten en enige recreatie genoten kon worden. Verder had men de beschikking over een keukentje. Door een deur was deze afdeling van de patientenafdeling gescheiden.

(Toen na 7 weken nog slechts één patient overbleef werd dit team afgelost door 2 verpleegsters, die met deze patient in een klein deel van de barak gedurende 7 weken geisoleerd geweest zijn).

In het overige deel van de barak verbleven de patienten of in een-persoonsboxen of in zaaltjes waarin 3 tot 6 patienten verpleegd konden worden en die alle over dezelfde accomodaties beschikte als een box, dus ieder eigen toilet, eigen spoelbak en eigen gootsteen voor het reinigen van het serviesgoed hadden. De zaaltjes hadden in tegenstelling tot de boxen deuren die toegang gaven tot het afgerasterde deel van de tuin. Behalve in hun box of in hun zaaltje mochten de patienten nergens in de barak verblijven. Wel werd aan de patienten, die mochten oplopen, spoedig toegestaan om in een bepaald gedeelte van de afgerasterde tuin te komen via de tuindeuren van de zaaltjes. Patienten uit de boxen mochten dus niet in de tuin komen. Door het personeel werden in de boxen en in de zaaltjes de gebruikelijke maatregelen van een infectiepaviljoen genomen. Er werden dus bovenschorten gedragen en bij het verlaten van een verpleegruimte werden de handen zowel in als daarna buiten deze ruimte gedesinfecteerd. Aanvankelijk werden gazen maskers voor neus en mond gedragen bij het betreden van de boxen en zaaltjes. Later werd hiervan afgezien behalve bij de reiniging of bij het verbedden van de patienten of bij andere werkzaamheden, die de grootste kans op besmetting konden geven.

Er werd na enig beraad van afgezien om de barak door gaashorren e.d. vliegenvrij te maken. Wel werden vliegen, die overigens evenals andere insecten slechts schaars voorkwamen, met D.D.T. bestreden.

De patienten werden door de speciaal gereserveerde ziekenauto van de G.G. & G.D. aangevoerd. Deze reed het ziekenhuisterrein op door een zijingang, die zich kort bij de poort van de barak bevond, zodat hij slechts op een klein deel van het ziekenhuisterrein hoefde te komen dat bovendien ook nog slechts zelden betreden werd. Hij reed achteruit de sluis binnen tot aan de binnenste poort en hier werd de patient aan het personeel in de barak afgeleverd.

De zieken werden zonder een bad of dergelijke onmiddellijk in bed gebracht en kregen daarbij meestal ziekenhuiskleding aan. Van hetgeen ze aan hadden of meebrachten werd nauwkeurig inventaris opgemaakt hetgeen vooral voor geldwaarden van grote betekenis bleek. Deze inventarislijst werd zowel door de hoofdverpleegster als door de betrok-

ken patient gesigneerd. Daarna werden alle onderdelen van de kleding enz. in een pak tezamengebracht en opgeborgen. Grote bedragen geld en geldswaardige papieren, die een paar patienten bij zich hadden, werden op een aparte veilige plaats bewaard.

De patient werd dadelijk na opneming gevaccineerd, tenzij uit de aanwezigheid van nog actieve vaccinepuisten bleek, dat zulks zeer onlangs nog geschied was. Deze maatregel werd genomen omdat bij opneming de diagnose pokken soms niet helemaal vaststond. Patienten waarvan de diagnose dubieus was, werden alléén verpleegd in een box, die zij niet mochten verlaten.

De handelwijze t.a.v. de voedselvoorziening was als volgt: zodra het voedsel aangevoerd zou worden kreeg men daarvan in de barak een telefonische aankondiging. Door een verpleegster, die zich daarvoor speciaal kleedde en waste, werden de daartoe bestemde gamellen uit de barak in de sluis gezet. Het voedsel werd in gamellen uit de keuken aangevoerd en in de sluis werd uit deze gamellen het voedsel overgeschept of overgestort in de barakgamellen, die daarbij niet werden aangeraakt. Het personeel, dat dit werk deed, was daarop nauwkeurig geinstrueerd. Het nam de aanvoergamellen weer mee terug en sloot de sluis, waarna men vanuit de barak de gamellen weer naar binnen haalde. Het eten moest dan enigszins worden opgewarmd voordat het kon worden opgediend. In de keuken werd met dit feit rekening gehouden bij het samenstellen van het menu.

Het wasgoed werd als volgt behandeld: het werd gedurende 24 uur in een lysoloplossing gezet, waarbij men uitging van het feit, dat vochtig gehouden wasgoed geen aanleiding zou geven tot verstuiving en niet van de veronderstelling, dat lysol enige desinfecterende werking op het pokkenvirus zou hebben. Daarna werd het wasgoed door iemand, die zich speciaal weer gekleed en geprepareerd had in een schoon laken gepakt, dat wat vochtig was gemaakt. In de sluis werd van buiten af een waszak klaargezet, die in een rijdende standaard was opgehangen en open gehouden. Hierin werd het pakket gedeponeerd, waarbij ervoor gezorgd werd, dat noch standaard, noch buitenzijde van de waszak werden aangeraakt. De aldus gevulde waszak werd vervolgens in de standaard weggereden door degene, die de desinfectieoven bediende. In deze desinfectie-oven (gebouw J. op fig. 3) werd stoombehandeling toegepast waarna he pakket naar de wasserij ging en daar in zijn geheel werd uitgekookt. Hierna werd deze was normaal verder behandeld.

De afgevallen korsten werden door de patienten zorgvuldig verzameld en in met schroefdeksels gesloten glazen potten bewaard. Bij de

ontruiming van de barak zijn deze aan de buitenzijde gedesinfecteerd en hierna buiten de barak geplaatst in blikken trommels, die zorgvuldig werden afgesloten en verzegeld en daarna op een veilige plaats werden bewaard.

De vertrekken werden dagelijks vochtig gereinigd. Droge reiniging werd niet toegepast.

Voor de verbranding van vuil en afval werd op het terrein van de barak een kuil gegraven van 1½ m diepte en van flinke omvang. Hierin stond een, uit een bezineton geconstrueerde stookkachel, die voorzien was van een flinke pijp en die zo was ingericht, dat wegwaaien van afval e.d. bij het stoken onmogelijk was. De brandbaarheid van het afval werd zonodig met brandspiritus verhoogd.

Afval van glas of metaal werd na reiniging gedeponeerd in een andere eveneens 1½ m diepe kuil tezamen met hetgeen na verbranding van het overige afval overbleef. Er werd voor gezorgd, dat het door een voldoende laag zand bedekt bleef.

Bezoek werd in de barak niet toegestaan met uitzondering van enkele medici, een geestelijke en familie van in stervensgevaar verkerende patienten.

De behandeling van de patienten geschiedde door de geisoleerde arts, onder leiding van de Geneesheer-Directeur.

Deze laatste heeft de barak bijna dagelijks bezocht. Hij beschikte over een goede vaccinatietoestand en nam de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen van aparte schort, enz., terwijl hij ervoor zorgde om in de barak niets aan te raken, ook geen deuren; deze werden voor hem geopend en gesloten. Hij bracht vaak een phototoestel mee om markante ziektebeelden te kunnen photographeren. Er werd nauwkeurig voor gezorgd, dat dit toestel door niets uit de barak werd aangeraakt, alleen was natuurlijk niet te verhinderen, dat de poten van het statief de grond raakten; deze werden voor het verlaten van de barak met formaline gedesinfecteerd. Voor het verlaten van de barak, na het uittrekken van de schort werden de handen gereinigd in een daartoe speciaal bestemde waskom, die bij de uitgang van de barak stond en die gevuld was met een geregeld ververste sapoform-oplossing. De handen werden hierna niet door een handdoek afgedroogd, maar door afslaan zo droog mogelijk gemaakt. Hierna veegde hij de voeten op de dweil met formaline, waarna hij de barak, via de opengehouden binnenpoort en na opening door hemzelf van de buitenpoort, kon verlaten.

Behalve de Geneesheer-Directeur hebben nog enige andere personen, voornamelijk autoriteiten op het gebied van de bestrijding van besmettelijke ziekten, zowel uit Nederland als uit België, de barak be-

zocht, evenals verschillende artsen en co-assistenten uit het St. Elisabeth Ziekenhuis. Zij namen daarbij dezelfde voorzorgsmaatregelen in acht.

De patienten kregen geestelijke bijstand naar hun gezindte, indien zij daartoe de wens kenbaar maakten. Toegelaten werden alleen geestelijken, die recent, maar meer dan 14 dagen tevoren, met goed gevolg waren gevaccineerd. De patienten, die een godsdienst beleden, waren allen Rooms-Katholiek en zodoende werd de geestelijke hulp uitsluitend verleend door de Rector van het ziekenhuis, nadat hij aan bovengenoemde voorwaarden van vaccinatie voldeed. Bij zijn bezoek aan de barak werden dezelfde voorzorgsmaatregelen genomen als door de bezoekende artsen, alleen werd door hem in plaats van een schort een albe (dit is een lang wit katoenen hemdvormig gewaad van de hals tot de schoenen reikend en dat voorzien is van lange mouwen) aangetrokken, die daartoe gereserveerd werd. Normaal wordt een albe over het hoofd aangetrokken, nu echter stapte de geestelijke erin en eruit.

Bij patienten die in stervensgevaar verkeerden, werd bezoek van naaste familieleden toegestaan. Voordat zij de patient in de box bezochten moesten zij een schort over hun kleding aantrekken en een gazen masker voor neus en mond bevestigen. Na het bezoek werden zij gebaad en gedouched en trokken zij een volledig stel nieuwe kledingstukken aan, dat zij voor hun bezoek hadden afgegeven. Na het bezoek werden zij gedurende 18 dagen geisoleerd na hun eerste contact met een besmettelijke patient, liefst in het „Cenakel", waarheen zij door de speciale ziekenauto van de G.G. & G.D. werden vervoerd.

Indien bezoek van een notaris noodzakelijk geweest zou zijn, zou hij aan dezelfde voorwaarde van vaccinatie voldaan moeten hebben als de geestelijke en dezelfde voorzorgsmaatregelen, onder controle van het verplegend personeel, in acht hebben moeten nemen als de arts.

De patienten werden ontslagen als zij geen ziekteverschijnselen meer toonden en alle pokpuistkorsten waren afgevallen of verwijderd. Patienten, die resten van pokpuisten midden onder de nagels hadden, vormden in dit opzicht een uitzondering. Zij werden met deze resten ontslagen, onder voorwaarde, dat zij zich regelmatig voor controle zouden melden (zie verder blz. 51). Met uitzondering van de laatste patiente Mej. Fa, liepen alle patienten al enige tijd op, voordat zij ontslagen werden. Als bij nauwkeurige contrôle bleek, dat de patienten werkelijk korstvrij waren, werd de familie verwittigd van het aanstaande ontslag met het verzoek om de nodige niet besmette of ontsmette kleren op het ziekenhuis te bezorgen. Deze kleren werden door de portier in ontvangst genomen en op geschikte wijze in een laken geknoopt. In

sommige gevallen konden de kleren, waarin de patient binnenkwam, na gedesinfecteerd te zijn hiervoor worden gebruikt. Deze werden dan in een bevochtigd laken geknoopt op dezelfde wijze als bij de was geschiedde en op dezelfde wijze als de was naar de desinfectie-oven gebracht en daarin met formalinedamp gedesinfecteerd. Als ze voldoende gelucht waren werden ze naar de portier gebracht, die ze in een schoon laken knoopte. Dit pakket werd door de portier in de sluis afgeleverd. Door een daartoe goed geinstrueerde verpleegster werd dit pakket gebracht naar een aankleedhokje waar een krukje stond. De verpleegster

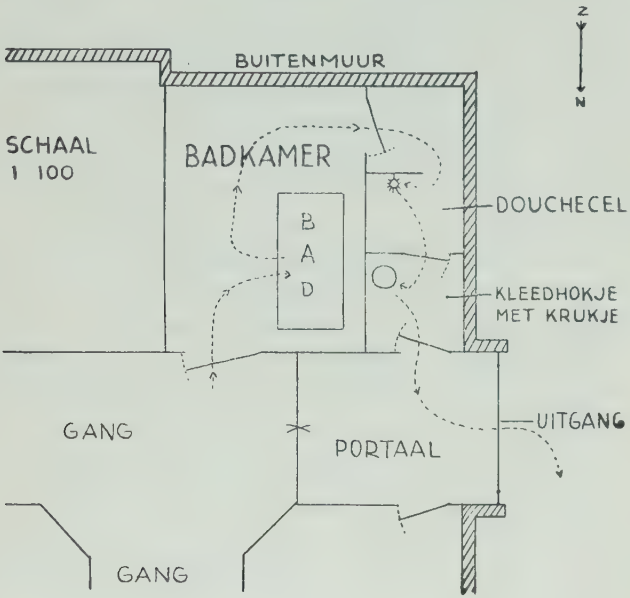


Fig. 4
Schema van de einddesinfectie. De stippellijn duidt de gang aan van de patient nadat hij was geinspecteerd en staande gewassen.
„Uitgang" is hetzelfde als „vertrek" in fig. 3.

maakte dan het laken zó los, dat het pak vrij kwam te liggen en de lakenslippen over het krukje omlaag hingen, zodat wat eerst de binnenkant was van het laken nu de buitenkant vormde. In het paviljoen „Buitenzorg" waren 2 badkamers, die als volgt waren ingericht: naast de badkamer bevond zich een douchehokje en via dit douchehokje komt men in een kleedhokje (zie fig. 4). Deze badkamers mochten door de patienten niet gebruikt worden, behalve voor de einddesinfectie, waarvoor alleen degene, die bij de westeruitgang van het paviljoen lag, gebruikt werd.

De einddesinfectie geschiedde als volgt: de patient werd in een daartoe uitsluitend bestemd vertrek, dat dicht bij de badkamer gelegen was, geheel ontkleed en werd staande op een laken door de arts nogmaals nauwkeurig geinspecteerd op achtergebleven korsten, die eventueel met een pincet verwijderd werden. Was hij werkelijk geheel korstvrij, dan werd hij staande met veel zeep grondig afgewassen, nadat zijn haren tevoren ook zorgvuldig gewassen waren. Hierna werd hem een laken omgeslagen en liep hij naar de badkamer, waar hij door de verpleegster in een vol bad nogmaals grondig gereinigd werd. In het bezit van een schone handdoek ging hij alleen naar het douchehok, waar hij een douche nam en zich afdroogde. De handdoek smeet hij hierna in de badkamer, vervolgens stapte hij in het bovengenoemde kleedhokje, waar hij de daar in goede volgorde liggende kleren en schoenen aantrok om vervolgens in de buitenlucht te stappen (bij „uitgang" in fig. 4) en zonder enig contact met de barak of zijn bewoners, na zijn voeten op de dweil gereinigd te hebben, via de sluis naar buiten te gaan en daarna naar huis. Zo nodig kon een daartoe nauwkeurig geinstrueerde verpleegster, die niet tot de barakstaf behoorde, de patient bij het aankleedhokje opwachten en naar buiten geleiden.

Bij de patienten, die in de barak opgenomen waren, maar achteraf niet aan pokken bleken te lijden, werden zo gauw dit laatste duidelijk was, ontslagen na aan bovengenoemde einddesinfectie onderworpen te zijn, met uitzondering van één patient, die trouwens steeds apart in een box verpleegd was en geen contact had met andere patienten, omdat hij daarvoor te ziek was. Na het ontslag werden ze met de speciale ziekenauto van de G.G. & G.D. vervoerd naar de plaats waar zij gedurende de voor hen voorgeschreven tijd geisoleerd werden.

De lijken van de 2 overleden patienten werden in een in sublimaat gedrenkt laken gewikkeld en in de barak gekist op de wijze, die de Besmettelijke Ziektenwet voorschrijft. De kist werd van buiten aangevoerd en met alle toebehoren in de sluis gezet, waarna het barakpersoneel ze naar binnen bracht. Na het kisten werd alles met verdunde formaline afgenomen. Zo spoedig mogelijk werd daarna de kist afgehaald door de voor het vervoer van pokkenpatienten gereserveerde ziekenauto en daarmee naar de door de Burgemeester aangewezen begraafplaats vervoerd. Om geen opzien te wekken geschiedde dit vervoer zeer vroeg in de morgen.

Toen bijna alle patienten ontslagen waren en nog slechts 2 patienten overbleven, werd het grootste gedeelte van de barak ontruimd en ontsmet en werd het oorspronkelijk team van verpleegsters door 2 andere verpleegsters vervangen. Enkele dagen later bleef er nog slechts één

patient over en verliet de arts de barak. De patient werd nu regelmatig gecontroleerd en behandeld door een niet geisoleerde arts, die bij zijn bezoek de nodige voorzorg in acht nam. Op 2 Augustus werd deze patiente uit de barak ontslagen en de volgende dag konden de twee verpleegsters hun isolement, dat 7 weken geduurd had, verlaten.

Voordat de barak ontruimd werd, werden wasgoed, overig linnengoed, matrassen en instrumenten naar de desinfectie-oven gebracht. De vertrekken en de achtergebleven verplegingsartikelen werden grondig gereinigd met water, zeep en lysol en daarna werd vertrek na vertrek en daarna ganggedeelte na ganggedeelte (de gangen waren door tussendeuren in verschillende afdelingen te scheiden) ontsmet met formalinestoom. De achtergebleven voorwerpen waren in de vertrekken zo geplaatst, dat zij zoveel mogelijk aan de inwerking van het desinfectans bloot stonden. De formalinestoom werd vanuit een apparaat volgens Flügge door het gat van de verwijderde deurknop naar binnen geblazen.

Per cubieke meter van het vertrek werd verdampt: ± 15 cc formaline met ± 22½ cc water, bij kleine vertrekken wat meer.

Na minstens 24 uur de werking van het desinfectans te hebben ondergaan, werden de vertrekken geopend en werden zij, evenals de inhoud, nogmaals grondig gereinigd. Voordat de barak weer in gebruik genomen werd, werd het gehele gebouw opnieuw beschilderd, waardoor de eindesinfectie nu toch wel zeker afdoende geacht mocht worden. Het gras, dat in de afgesloten ruimte rond de barak groeide, werd gemaaid door het personeel, dat over een goede vaccinatietoestand beschikte en dat gedurende dit werk gekleed was in hiertoe gereserveerde overalls en rubberlaarzen. Na het maaien werd het gras te drogen gelegd en na indroging verbrand. De bomen en struiken werden ongemoeid gelaten. Er werd op vertrouwd, dat eventueel zich hierop bevindend virus door inwerking van het zonlicht onwerkzaam gemaakt zou zijn.

Discussie:

Het derde advies, dat de in het begin van dit hoofdstuk genoemde Commissie gegeven had, was het beschermen van de pokkenbarak tegen het binnendringen en uitvliegen van vliegen en andere insecten.

Terni (1907) heeft vliegen onderzocht nadat zij verbleven hadden in een vertrek waarin een patient met lekkende pustels verpleegd was. Hij meende in het epitheel van het spijsverteringskanaal insluitsels gevonden te hebben, die bewijzend waren voor het agens van pok-

ken. Eveneens meende hij te hebben aangetoond dat faeces en lichaamsoppervlak van deze vliegen besmettelijk waren. Waren vliegen besmet met vaccinia, dan zou het agens daarvan op dezelfde plaatsen gevonden kunnen worden.

Merk (1910), die zeer zorgvuldig geëxperimenteerd heeft, kwam echter tot de conclusie, dat de gewone vlieg (musca domestica) vaccinia niet via haar spijsverteringskanaal kan verspreiden en dat zij dit ook niet — zeker niet als regel — via haar lichaamsoppervlak doet.

Hunziker en Reese (1922) hebben een beschouwing gewijd aan eventuele verspreiding van pokken door vliegen in het algemeen en tijdens de epidemie te Basel in 1921 in het bijzonder. Zij kwamen tot de conclusie, dat verspreiding door vliegen in enkele gevallen waarschijnlijk moest worden geacht, maar overtuigend zijn hun argumenten niet.

Jochmann (1924 *a*), Flu (1936 *a*), van Loghem (1943) en Dixon (1948) wijzen op de mogelijkheid van deze besmettingsweg, maar laten zich hierover weinig positief uit. Höring (1952 *a*) daarentegen is zeer positief en wijst uitdrukkelijk op de te nemen maatregelen tegen vliegen.

De Jongh (1953) acht gevaar van verspreiding door vliegen niet groot, maar beveelt toch aan om maatregelen hiertegen te nemen.

Bezançon (1947) beweert, dat verspreiding door vliegen nooit bewezen is. Verschillende moderne auteurs vermelden de mogelijkheid van verspreiding door vliegen niet eens (Downie, 1951 en Pickford Marsden, 1951).

Buitenzorg was niet voorzien van gaashorren voor de deuren en ramen en het aanbrengen daarvan zou op hoge kosten gekomen zijn. Omdat uit het bovenstaande wel blijkt, dat het op zijn hoogst erg zeldzaam geacht moet worden, dat vliegen de ziekte kunnen overbrengen, werden de gaashorren niet aangebracht. Wel werd er zoveel mogelijk gewaakt tegen het binnendringen van vliegen en andere insecten, vooral bij patienten, waarbij de pustels lekten, zoals bij Mej. Fa.. De weinige insecten, die binnenkwamen, werden bijna alle ter plaatse gedood, vooral door middel van D.D.T..

Van de patienten, waarvan de besmetter totaal onbekend is, werd er slechts één na 11 Mei ziek. Deze patiente woonde op ± 500 m hemelsbreedte van Buitenzorg. Veel andere personen woonden op veel kortere afstand van de barak en zij hebben geen van allen pokken gekregen, hoewel er zich onder hen zeker ook ongevaccineerden bevonden. Het kan niet bewezen worden, dat genoemde patient niet besmet is vanuit Buitenzorg, al dan niet door vliegen. Hoewel verspreiding van

pokken virus via stof door de luchtstroom van een ventilatie-systeem door Hijmans van den Bergh (1940) eenmaal werd geconstateerd, wordt verspreiding op afstand van besmet stof via de buitenlucht vrijwel uitgesloten geacht (de Jongh, 1953). Besmetting via een onbekend gebleven patient lijkt mij echter veel waarschijnlijker.

Het wasgoed werd in de barak eerst verzameld in een 1% lysoloplossing. De desinfecterende werking hiervan op het virus mag op zijn hoogst dubieus geacht worden; zie hiervoor b.v. Wilson (1948), Mc. Calloch (1946) en Verlinde (1951). Het zou beter geweest zijn om het wasgoed ondergedompeld in water te verzamelen in een wasketel met deksel en het als de ketel gevuld is, gedurende een uur uit te koken. Na uitwringing kan het dan in een, met 5% lysoloplossing gedrenkt, laken gekoopt worden om naar de desinfectie-oven te worden vervoerd. Het wasgoed heeft dan bovendien niet te lijden van de lysol, die vaak niet te verwijderen vlekken veroorzaakt heeft.

Bij de einddesinfectie van de vertrekken en de daarin achtergebleven voorwerpen werd de nadruk gelegd op een grondige vochtige reiniging. De gebruikelijke bewerking met formalinestoom werd toegepast omdat we hoopten het op de muren en op oppervlakten van voorwerpen achtergebleven virus met de neergeslagen formaline, voorzover deze niet polymeriseerde, onwerkzaam te maken.

Voor het bezoek door familieleden aan ernstige zieken golden strengere maatregelen dan voor bezoek door medici en de rector. Dit was nodig omdat door hun affectieve verhouding t.o.v. de patient een intensief contact niet te vermijden is en omdat bij hen de vaccinatie korter dan 14 dagen tevoren geschied was.

Dat naar zeer grote waarschijnlijkheid de ziekte zich niet vanuit de pokkenbarak heeft verspreid is naast een goede vaccinatietoestand van de omgeving, te wijten aan de toewijding en de deskundigheid van de geisoleerde verpleegsters en van de verpleger, die de desinfectieoven bediende. Zij hebben de voorgeschreven maatregelen nauwgezet en met begrip doorgevoerd. Ook komt de eersten alle lof toe voor de spontaniteit, hartelijkheid, toewijding en deskundigheid, die zij bij de zorg voor de patienten getoond hebben.

HOOFDSTUK V

ZIEKTEBEELD VAN DE OPGENOMEN PATIENTEN

§ 1. Overzicht van de in de pokkenbarak opgenomen patienten.

In totaal zijn 48 patienten opgenomen.

Bij 3 patienten bleek al spoedig dat zij geen pokken hadden. Een van hen bleek te lijden aan hepatitis infectiosa. Een ander bleek acne vulgaris te hebben. Een derde, een jongetje van 2 jaar, dat ongeveer anderhalf jaar geleden gevaccineerd was, mankeerde niets, en kon bij zijn moeder, broertje en zusje, die wel pokken hadden, in dezelfde kamer verzorgd worden, terwijl verzorging elders moeilijker geweest zou zijn.

Van 2 andere patienten bleek bij de ene (door viruskweek) dat haar spaarzame efflorescenties aan vaccinia te wijten waren, terwijl bij de ander, die in nauw contact geweest was met een pokkenpatient en die opgenomen werd met hoge koorts, een sterke algemene reactie op de revaccinatie gediagnostiseerd werd.

Bij één patient, die wel een paar, nauwelijks vesiculatie vertonende, efflorescenties had, is het dubieus gebleven, of zij vaccinia of variola gehad heeft. Omdat de diagnose hier niet voldoende vaststaat, werd zij niet gerekend onder de patienten, die aan pokken geleden hebben.

Zodoende blijven 42 klinisch geobserveerde patienten over, bij wie de diagnose voldoende vaststaat, zowel klinisch als epidemiologisch, terwijl bij 15 patienten de diagnose door viruskweek werd bevestigd.

Zoals reeds vermeld werd, hebben bovendien nog 9 patienten, die 30-55 jaar oud en in hun jeugd gevaccineerd waren, de ziekte elders doorgemaakt: Mej. Ga. maakte variola sine exanthemate in het quarantainehuis „Cenakel" door (zie: Hoofdstuk II). Mevr. Ua. maakte de ziekte te Utrecht door. Zeven andere patienten waren reeds genezen, voordat de aard van de ziekte ontdekt was; zij waren, evenals Mevr. Ua. tijdens het invasiestadium flink ziek en kregen tijdens het eruptiestadium spaarzame tot dicht gezaaide efflorescenties, die in meerdere of mindere mate atypisch waren; waarschijnlijk hebben 2 van hun een

mazelenachtig rash gehad. Tenzij uitdrukkelijk anders vermeld, blijven deze 9 patienten in dit hoofdstuk buiten beschouwing.

De leeftijdsverdeling en de vaccinatietoestand van de 51 herkende patienten werden in hoofdstuk II vermeld.

§ 2. Inleiding tot het ziektebeeld.

Ter verduidelijking van de in dit hoofdstuk te behandelen gegevens moge hier in het kort het „normale klinisch beeld" van de pokken volgen:

Na een incubatieperiode van plm. 12 dagen komt de patient in het invasiestadium, dat gekenmerkt is door koorts en algemene ziekteverschijnselen en meestal ongeveer 3 dagen duurt. Hierna daalt de koorts snel tot ongeveer normale temperatuur en verschijnen tegelijkertijd de eigenlijke pokkenefflorescenties. Zodra deze zichtbaar zijn spreekt men van het eruptiestadium van de ziekte. Deze efflorescenties bestaan uit kleine maculae, die zich via diep in de huid wortelende papels spoedig ontwikkelen tot vesikels, welke, als zij een troebele inhoud gekregen hebben, pustels genoemd worden. Deze pustels drogen in tot korsten, die na enige tijd afvallen en littekens achterlaten. De temperatuur loopt tijdens het eruptiestadium weer langzamerhand op om zijn maximum te bereiken als de pustels zich volledig ontwikkeld hebben, hetgeen in doorsnee op de 9e ziektedag (de 6e exantheemdag) het geval is. Als de pustels gaan indrogen daalt de temperatuur weer tot normale waarden. Tegelijkertijd met het exantheem verschijnt een enantheem op de slijmvliezen van mond, fauces, oesophagus en bovenste ademhalingswegen. Daar het epitheel hier niet voorzien is van een hoornlaag gaan de vesikels spoedig stuk, waardoor het virus zich via druppelinfectie spoedig kan verspeiden.

In de tweede helft van het invasiestadium of in het eerste begin van het eruptiestadium verschijnt in een deel van de gevallen een meer vluchtig exantheem, dat zich niet tot pustels ontwikkelt en spoorloos verdwijnt. Het heeft òf een meer erythemateus, mazelachtig, òf een meer roodvonkachtig aspect, en is in het laatste geval vaak vergezeld van petechiën. Dit exantheem wordt „initiale rash" of kortweg „rash" genoemd. In de Anglosaksische literatuur spreekt men gewoonlijk van „toxaemic rash".

In ernstige gevallen gaat de ziekte gepaard met een haemorrhagische diathese, die ernstig kan zijn en het ziektebeeld volledig kan beheersen, waarbij de patient meestal overlijdt voordat het eigenlijke pokkenexantheem zich volledig kan ontwikkelen: purpura variolosa.

Bij een iets minder ernstig, maar toch nog zeer gevaarlijk ziektebeloop ontstaan er talrijke haemorrhagieën in de huid onder en rondom de vesikels en in mindere mate ook in de vesikels: haemorrhagische pokken.

Over de gang van zaken na de besmetting van de mens met variolavirus is nog lang niet alles bekend. Downie (1950, 1951) heeft hierover een aantrekkelijke theorie opgesteld, die deels berust op waarnemingen bij pokken door hemzelf en anderen en deels is opgesteld naar aanleiding van de bekende proeven van Fenner (1948) met ectromeliavirus bij muizen. Deze theorie is in het kort als volgt:

De porte d'entrée van het virus is waarschijnlijk het slijmvlies van de bovenste ademhalingswegen. Er ontstaat een zeer kleine of gesloten laesie in het slijmvlies en het virus komt via de lymphbanen en lymphklieren spoedig in het bloed (primaire viraemie). Het zet zich dan vast in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem en vermeerdert zich daar. Na verval van deze cellen komt het virus, maar nu in veel groter getale, in het bloed (secundaire viraemie) en tegelijkertijd treden de eerste ziekteverschijnselen op. Via de bloedstroom wordt het virus vervoerd naar de huid en naar de slijmvliezen, waar dan na enkele dagen het eigenlijke pokkenexantheem en -enantheem zichtbaar wordt en ook naar de inwendige organen.

In fig. 5 is een en ander over het ziektebeloop en over het beloop van de efflorescenties in schema gebracht.

§ 3. Algemene opmerkingen over de indeling van de ziekteverschijnselen van de opgenomen patienten.

De scherpe grens, die getrokken wordt tussen het invasiestadium en het eruptiestadium en die bestaat in het zichtbaar worden van de eigenlijke pokkenefflorescenties, heeft iets kunstmatigs, want bij 31 van onze patienten waren de ziekteverschijnselen van het invasiestadium nog gedurende de eerste dagen van het eruptiestadium aanwezig. Bij slechts 7 patienten was dit niet het geval en verdwenen de ziekteverschijnselen van het invasiestadium prompt op de dag waarop de eigenlijke pokkenefflorescenties zichtbaar werden. Bij de overige 4 patienten ontbraken òf invasiestadium òf eruptiestadium.

Toch heb ik gemeend de ziekteverschijnselen te moeten onderverdelen in die van het invasiestadium en die van het eruptiestadium, omdat in het eerste de algemene ziekteverschijnselen op de voorgrond staan, in het laatste, na verloop van enkele dagen, de locale ziekteverschijnselen.

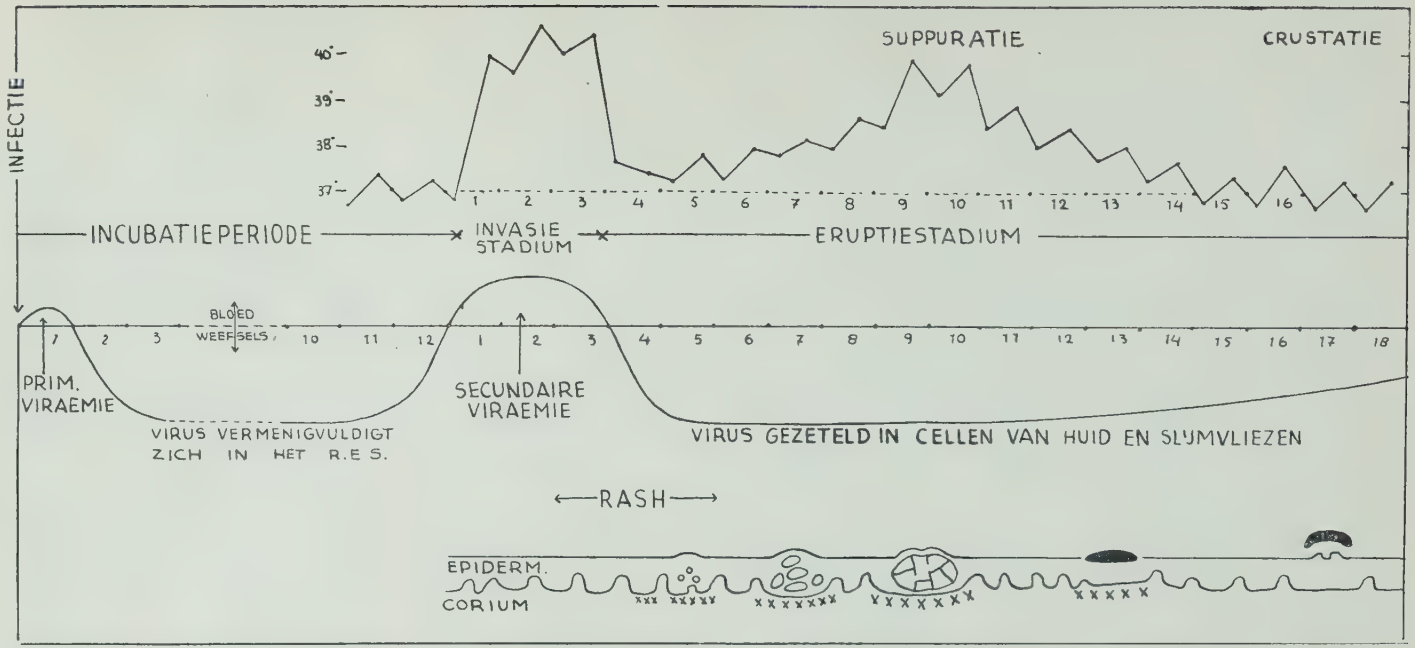


Fig. 5.

Schema van het beloop van de ziekte.

Bovenste curve: koortsbeloop i.v.m. de ziektestadia. Getallen onder de 37° C.-lijn geven ziektedag aan.

Middelste curve: zeer vereenvoudigd schema van de localisatie van het virus in de diverse ziektestadia. Getallen onder de horizontale lijn geven dag na infectie, resp. ziektedag aan. Boven deze lijn virus in bloed, eronder virus in weefsels.

Onderste curve: Huidaandoening i.v.m. ziektestadia. De kruisjes in het corium geven aan dat er hier ontstekingsverschijnselen zijn.

§ 4. Ziekteverschijnselen van het invasiestadium.

Het was treffend, dat de meeste patienten meedeelden, dat de eerste ziekteverschijnselen in korte tijd opkwamen en dat zij als het ware erdoor werden overvallen.

Zo vertelden 20 patienten, dat de ziekte plotseling opkwam en zij konden nauwkeurig het uur aangeven, waarop zij ziek werden. Zes patienten uit deze groep voelden zich vrij plotseling niet meer in staat om het werk, dat zij aan het verrichten waren, voort te zetten; zij braken het af en gingen naar huis, waar ze zich onmiddellijk te bed begaven.

De overige 22 patienten wisten het tijdstip waarop zij ziek werden niet zo nauwkeurig op te geven, maar wel gaven de meeste aan, dat zij vrij acuut ziek geworden waren.

Bij 1 patient was er geen of slechts een zeer kort invasiestadium. Het was een als zuigeling gevaccineerde jongeman van 16 jaar, die 's morgens opstond met koorts en keelpijn en waarbij 's middags papels ontdekt werden. De dag tevoren had hij zich niet ziek gevoeld, evenmin als in de daaraan voorafgaande dagen.

Bij de overige patienten was er een duidelijk invasiestadium aanwezig. De duur ervan was:

bij 12 patienten 2 dagen
bij 19 patienten 3 dagen
bij 7 patienten 4 dagen
bij 2 patienten 5 dagen (purpura variolosa en variola sine exan-
bij 1 patient onbekend (geen duidelijke anamnese). [themate)

Behalve de koorts waren de ziekteverschijnselen, die de patienten vertoonden voor het merendeel van subjectieve aard. De meest voorkomende klachten waren:

gevoel van algemene malaise:	bij 40 patienten
hoofdpijn:	bij 34 patienten
lendenpijn:	bij 23 patienten
vage pijnen in extremiteiten:	bij 19 patienten
objectieve koorts of koortsgevoel:	bij 40 patienten.

De koorts was opgenomen door 23 patienten en deze bedroeg 's avonds 38.5 ° tot 41 °C, meestal 39 ° tot 40.5 °C. De overige 17 patienten gaven aan zich flink koortsig gevoeld te hebben.

Bovendien hadden enkele patienten nog andere klachten, nl.:

nausea :	bij 8 patienten
vomitus :	bij 6 patienten
duizeligheid :	bij 1 patient
keelpijn :	bij 3 patienten.

Het al dan niet gevaccineerd zijn had geen of slechts weinig invloed op de ernst van het invasiestadium: de 4 ongevaccineerden waren in dit stadium allen flink tot ernstig ziek en dit was ook het geval met 35 van de 38 patienten, die vroeger gevaccineerd waren.

De ernst van het invasiestadium was geen maatstaf voor de ernst van het eruptiestadium. Een ernstig ziekzijn in het invasiestadium werd niet zelden gevolgd door een zeer gemitigeerd eruptiestadium en een enkele keer zelfs ontbrak het eruptiestadium geheel (variola sine exanthemate). Wel werd een ernstig eruptiestadium steeds voorafgegaan door een ernstig invasiestadium.

Bij 10 patienten is een initiale rash opgetreden. Zelf zagen wij die bij slechts 5 ervan. Bij één andere patient heeft een collega deze geconstateerd, bij de overige 4 patienten bleek uit de nauwkeurige anamnese, die zij wisten te geven, dat zij een initiale rash gehad hadden.

Van deze 10 patienten hadden 7 een vluchtige erythemateuse, meestal mazelachtige rash, die bij voorkeur op de strekzijde van de extremiteiten voorkwam. In 4 gevallen had hij uitsluitend deze localisatie, bij 2 patienten was hij bovendien nog op de onderbuik gelocaliseerd en bij 1 patient was hij gegeneraliseerd. Hij ontstond 24 tot 104 uur (gemiddeld 84 uur) na het begin van het invasiestadium en was meestal na 12 uur reeds verdwenen.

In 4 gevallen trad de rash kort vóór het zichtbaar worden van de eigenlijke pokkenefflorescenties op; in de 3 overige gevallen kort hierna.

Bij al deze 7 patienten was het eruptiestadium erg licht. Zij waren allen ooit gevaccineerd.

Bij 3 andere patienten namen wij een ander soort rash waar, nl. een rash, die gepaard ging met petechiën of grotere huidbloedingen.

Bij 2 van deze patienten bestond deze rash uit kleine, donkerrode, vlekjes, die gedeeltelijk conflueerden, maar behalve deze erythemateuse vlekjes waren er talrijke petechiën. Het beeld van het aangedane huidoppervlak deed denken aan roodvonk, dat gecompliceerd is door haemorrhagische diathese.

Bij 1 van deze 2 patienten, een vrouw van 48 jaar, was de rash alleen in de dijdriehoek gelocaliseerd. Het uislag was ongeveer 76 uur na het ziektebegin uitgebroken, terwijl de eerste efflorescenties van het pokkenexantheem waarschijnlijk al 72 uur na het begin van het invasiestadium waren opgekomen. Het pokkenexantheem was dicht gezaaid, maar niet confluerend. Het had een duidelijk gewijzigd karakter; de meeste efflorescenties bereikten niet de normale grootte. De patiente

was tijdens het invasiestadium, maar ook tijdens de eerste dagen van het eruptiestadium zwaar ziek. Zij was als klein kind met succes gevaccineerd en was daags voor het begin van het invasiestadium gevaccineerd met als resultaat flinke koepokpuisten, die zich op de normale manier in het normale tijdsbeloop ontwikkelden.

De andere patiente, een vrouw van 49 jaar had een uitgebreide initiale rash. Deze was behalve in de dijdriehoek (zie fig. 7) ook nog gelocaliseerd op de laterale zijde van de romp tot in de oksels. Deze ontstond ongeveer 60 uur na het begin van het invasiestadium, ongeveer tegelijkertijd met het eigenlijke pokkenexantheem, dat zeer dicht gezaaid was en op talrijke plaatsen conflueerde, en waarin de efflorescenties de normale grootte bereikten. Patiente is in het eruptiestadium ernstig ziek geweest. Ze was als klein kind met succes gevaccineerd.

Bij de laatste patient, een man van 27 jaar, die als kind gevaccineerd was, maar waarschijnlijk zonder succes (geen littekens), ontwikkelde zich het beeld van purpura variolosa. Nadat hij 4 dagen zwaar ziek geweest was ontwikkelde zich op de 5de dag een gegeneraliseerd erytheem van hoofd, hals en romp, en een vlekkig erytheem op de ledematen. De huid was ter plaatse van het erytheem vuurrood. Op de laatste dag kreeg deze rode kleur vooral in het gelaat een cyanotische bijtint. Behalve het erytheem bestonden er talrijke bloedingen, petechiën en kleine sugillaties. In de conjunctiva waren uitgebreide bloedingen aanwezig en patient had bovendien een ernstige haematurie. Op de 6de dag ontwikkelden zich een paar papeltjes in het gelaat, hals en bovenste gedeelte van de romp. Patient overleed op de 7e dag. Voor nadere bijzonderheden zie ziektegeschiedenis VII op blz. 80.

§ 5. Ziekteverschijnselen van het eruptiestadium.

Van de 42 opgenomen patienten constateerden wij:

A: bij één (waarschijnlijk zonder succes gevaccineerde) patient purpura variolosa. (Hij overleed voordat duidelijke pokkenefflorescenties aanwezig waren; zie verder ziektegeschiedenis VII op blz. 80).

B: bij 8 (2 ongevacc. en 6 gevacc.) patienten confluerende pokken. (Een als klein kind gevaccineerde patiente overleed aan obstruerende brochitus; zie verder ziektegeschiedenis VI op blz. 77).

C: bij 11 (2 ongevacc. en 9 gevacc.) patienten dicht tot matig gezaaide pokken; het exantheem had meest een sterk gemitigeerd karakter.

D: bij 20 (allen gevacc.) patienten dun gezaaide pokken.

E: bij 2 (beiden gevacc.) patienten variola sine exanthemate.

Onder confluerende pokken wordt hier verstaan pokken, die behalve op het gelaat ook nog op andere plaatsen confluëren.

Onder categorie C worden gerekend de patienten met meer dan 100 efflorescenties, gewoonlijk hadden zij enkele honderden efflorescenties.

Onder categorie D worden gerekend de patienten met minder dan 100 efflorescenties.

De ziekteverschijnselen van het invasiestadium zoals koorts, hoofdpijn, pijn in de ledematen, bleven zoals reeds op blz. 38 werd opgemerkt bij de meeste patienten nog gedurende de eerste dagen van het eruptiestadium bestaan, zij het in steeds mindere mate. Dus ook de koorts was tijdens de eerste dagen van het eruptiestadium op een lager niveau dan gedurende het invasiestadium. Na een paar dagen waren deze ziekteverschijnselen gewoonlijk verdwenen. Daarna begonnen geleidelijk de locale klachten door het exantheem op te treden, die des te heviger waren naarmate het exantheem dichter gezaaid en typischer was. Deze locale klachten bestonden tijdens het pustuleuse stadium uit pijn bij druk op de efflorescenties en tijdens het begin van het crusteuse stadium uit een, soms zeer hinderlijke, jeuk. Het enantheem, dat bij veel patienten optrad, ging gepaard met pijn vooral tijdens de voedselopneming en tijdens het drinken. Ondanks een verbeterde eetlust werd hierdoor de voedselopneming natuurlijk belemmerd; deze werd weer goed wanneer het enantheem genezen was.

Indien er tijdens het pustuleuse stadium weer koorts verscheen, ging deze gepaard met ziektegevoel, dat gewoonlijk echter minder hevig was dan tijdens het invasiestadium. Bij enkele patienten ging deze koorts ook gepaard met een matige hoofdpijn, terwijl bij een paar oudere mensen tijdens de koorts lichte desorientatie optrad.

Bij 4 patienten, die een sterk confluerend exantheem hadden, bestond er tijdens het pustuleuse stadium een even ernstig ziektegevoel als tijdens het invasiestadium.

Een andere patient, die een matig dicht gezaaid, vrij atypisch exantheem had, klaagde over heftige hoofdpijn; bij lumbaalpunctie werden er in samenstelling en druk van de liquor geen afwijkingen gevonden. De hoofdpijn verdween tegelijk met de koorts.

Koortsbeloop.

1. Voor zover na te gaan bestond er tijdens het invasiestadium bij alle patienten op één na flinke koorts, bij velen zelfs hoge koorts.

2. Bij 28 patienten (allen gevaccineerd), waarvan
   8 patienten tot categorie C en
   20 patienten tot categorie D behoorden,

bestond er tijdens het eruptiestadium gedurende de eerste dagen koorts, vaak op een lager niveau dan tijdens het invasiestadium. Daarna werd de temperatuur blijvend normaal, en wel gerekend vanaf het begin van het eruptiestadium na 2 tot 7 dagen; de patienten van categorie D waren gewoonlijk eerder koortsvrij dan die van categorie C. De patienten waren dan in het pustuleuse of in het begin van het crusteuse stadium. Bij een paar patienten, die een zeer dun gezaaid exantheem hadden, werd de temperatuur reeds in het vesiculeuse stadium normaal. (zie: fig. 6, koortstype I).

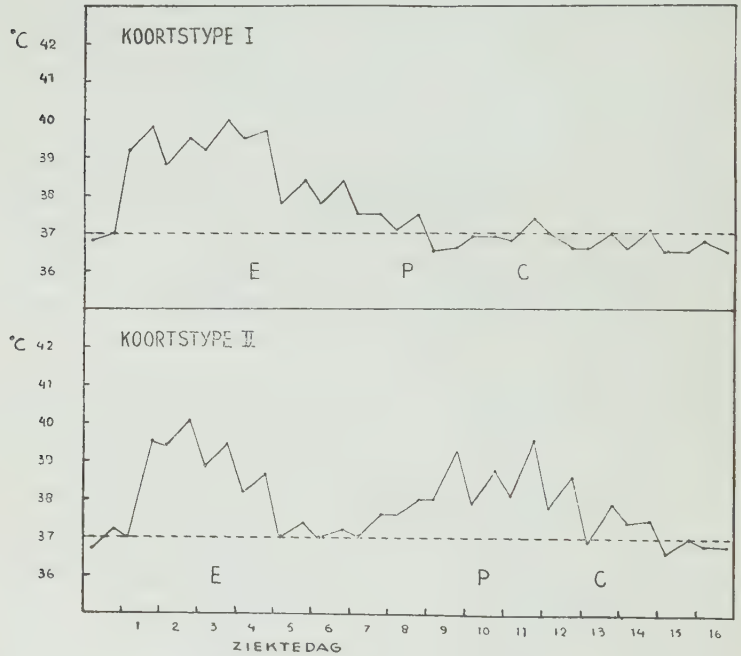


Fig. 6
E: begin van de eruptie. P: pustuleuse stadium. C: beginnende korstvorming.

3. Bij 11 patienten, waarvan
   8 patienten (2 ongevacc.) tot categorie B en
   3 patienten (2 ongevacc.) tot categorie C behoorden

bestond er tijdens de eerste dagen van het eruptiestadium flinke koorts, daarna volgde er een korte temperatuurdaling, die gevolgd werd door een geleidelijke temperatuurstijging met een maximum tijdens het

pustuleuse stadium. Deze koortstop bereikte niet de hoogte van de koorts tijdens het invasiestadium. Na deze top daalde de temperatuur spoedig tot normale waarden (7 tot 14 dagen na het begin van het eruptiestadium). (zie fig. 6, koortstype II).

Drie patienten, die een confluerend pokkenexantheem hadden, hielden koorts, totdat de zwaar gelaedeerde huid zich bijna volledig hersteld had; bij 2 ervan kon geen en bij de andere patient slechts een lichte secundaire infectie van de huid (waarschijnlijk door schimmels) worden vastgesteld.

Het eigenlijke pokkenexantheem.

Bij 4 ongevaccineerden en 3 gevaccineerden beantwoordde het exantheem aan de klassieke beschrijvingen, althans zeker tot aan het begin van het pustuleuse stadium. Het exantheem had bij hen dus de volgende kenmerken:

1. Het was het dichtst gezaaid in het gezicht, even dicht of iets minder op de extremiteiten, op de buik was het het dunst gezaaid, terwijl oksels en liezen vrij bleven. (zie fig. 8 en 9).
2. De efflorescenties waren alle in hetzelfde stadium, althans over grote aaneensluitende huidgebieden.
3. In het papuleuse stadium gaf het papeltje het gevoel alsof er een hard korreltje in de diepte van de huid zat.
4. Practisch de gehele papel ontwikkelde zich tot een vesikel, die ongeveer rond was en een doorsnee had van 5 tot 8 mm, zelden meer. De vesikel was omgeven door een smalle, rode hof. Bij ernstige, sterk confluerende pokken zag men soms, naast vesikels van normale grootte, kleine vesikels, die echter van hetzelfde stadium waren als de grotere (pseudo-cropping: zie D i x o n: The Diagnosis of Smallpox, 1951) (zie ook ziektegeschiedenis V en fig. 10).
5. De efflorescenties toonden in het vesiculeuse of in het pustuleuse stadium slechts een geringe neiging om open te barsten, en er ontstond geen echte verettering, zoals de naam „pustuleus" misschien zou kunnen suggereren. Spoedig daarop volgde indroging van vesikelinhoud plus vesikelwand tot een korst. De sequestratie van de laesie geschiedde dus niet in vloeibare, maar in een vaste, zij het nog vrij plastische vorm: de crusta. Op deze regel vormde één van deze 7 patienten, nl. Mej. Fa., een uitzondering. Bij haar werden de efflorescenties tot abnormaal grote (zie fig. 11), sterk confluerende vesikels, die in het pustuleuse stadium gingen lekken en waarvan het dak losliet, voordat de onderliggende epidermis geregenereerd

was. Mogelijk heeft hier de therapie ook invloed gehad (zie hoofdstuk therapie en ziektegeschiedenis V).

Umbilicatie van vesikels en pustels was slechts bij een deel van deze patienten en dan nog bij slechts een deel van de efflorescenties zichtbaar.

Bij de overige 32 patienten, die een exantheem toonden en die allen gevaccineerd waren, was het exantheem in meer of mindere mate gewijzigd. De kenmerken 1, 3 en 5 lieten ons bijna nooit in de steek, maar de wijziging betrof bijna steeds de kenmerken 2 of/en 4:

a. Zo zagen we bij verschillende patienten, dat alle efflorescenties op een bepaald lichaamsdeel niet in hetzelfde stadium verkeerden. Dit was bij 3 patienten erg duidelijk; hier waren er vooral op de rug duidelijk 2 generaties van efflorescenties aanwezig. De eerste generatie, die slechts enkele efflorescenties betrof was en bleef de 2de generatie waarvan de efflorescenties veel dichter gezaaid worden, een paar dagen in ontwikkeling voor. Een bont beeld ontstond niet, want er waren op een bepaald huidgebied op een bepaald tijdstip slechts twee stadia aanwezig. Vooral door Duitse auteurs (Jochmann, 1924 *c*; Höring, 1925 *b*), maar ook door Ricketts en Byles (1908 *e*) is op dit tegelijk voorkomen van verschillende stadia de nadruk gelegd.

b. Bij 5 patienten, die allen slechts een dun gezaaid exantheem hadden waren enkele vesikels, gewoonlijk op de rug of op de borst, voorzien van een grote, rode, onregelmatig begrensde hof, waarvan de grootste doorsnede 3 tot 4 cm was. De vesikels zelf waren daarbij meestal niet groter dan 4 mm in doorsnede. (Zie fig. 13). Zou een patient uitsluitend deze efflorescenties hebben, dan zou men geneigd zijn de diagnosie varicellen te stellen (zie: van Steenis, 1951). Door Ricketts en Byles (1908 *b*) en ook door Hannema (1929) werd op deze atypie gewezen.

c. Bij vrij veel van deze 32 patienten ontwikkelden de vesikels zich niet tot de normale grootte, maar bereikten zij slechts een doorsnede van 2 tot 4 mm (zie fig. 14).

d. Bij patienten, die kleine efflorescenties hadden, zagen we dat de vesikels zich soms niet volledig ontwikkelden, maar dat de efflorescenties gingen involueren voordat zich een duidelijke vesikel gevormd had. Er ontstond daarna een oppervlakkige crusta, die spoedig werd afgestoten.

De onder c. en d. beschreven wijzigingen vinden we bij practisch alle auteurs over de gewijzigde pokken vermeld.

e. Bij 2 patienten bestonden de efflorescenties in het gezicht uit verhevenheden, die min of meer conisch waren met een grote stompe tophoek en een basis van plm. 4 mm in doorsnede. Deze efflorescenties voelden vlezig aan. In de top ontstond een vesikel, maar het grootste gedeelte van de laesie werd niet tot een vesikel en ging langzaam involueren nadat de vesikelinhoud was gaan indrogen. Ricketts en Byles (1908 *d*) wijzen met nadruk op het voorkomen van deze atypie.

Zowel bij gevaccineerden als ongevaccineerden zagen we na het hoogtepunt van het pustuleuse stadium lichte abnormaliteiten in het beloop van de efflorescenties, die misschien het gevolg waren van de therapie (zie hoofdstuk „Therapie"). Tekenen van secundaire infectie van de efflorescenties hebben we practisch niet gezien (zie hoofdstuk „Therapie"). Op het eind van dit hoofdstuk wordt onder „het beloop van de ziekte" nog nader ingegaan op het tijdsbeloop waarin de efflorescenties zich ontwikkelden.

In die lichaamsdelen, waar talrijke vesikels aanwezig waren was er tijdens het pustuleuze stadium vaak oedeem van de huid (vooral gelaat, handen, voeten (zie fig. 9 en 11).

Het exantheem was, zoals reeds vermeld, het dichtst gezaaid in het gezicht en het dunst op de buik, terwijl de liezen en oksels vrij bleven. Op het behaarde hoofd waren er bij een dun gezaaid exantheem geen, maar bij wat dichter gezaaid exantheem steeds efflorescenties aanwezig en bij confluerend exantheem zeer talrijke vesikels, die soms eveneens confluëerden. De labia minora en, voorzover bij eenvoudig onderzoek zichtbaar, ook de vagina, bleven steeds vrij van efflorescenties, terwijl de labia majora soms dun gezaaide efflorescenties vertoonden en meestal totaal geen. De handpalmen en de voetzolen toonden ook bij dunne uitzaaiing steeds efflorescenties; die in de voetzolen waren door de dikke bovenliggende eeltlaag vaak beter voelbaar dan zichtbaar. Pas als zij in het pustuleuse stadium een troebele inhoud gingen krijgen, werden zij beter zichtbaar. In het crusteuse stadium kregen zij een donkerbruine kleur (zie fig. 12). De inhoud bleef hier nog opvallend lang vloeibaar. Door de dikke bovenliggende eeltlaag duurde het lang voordat de efflorescenties van de handpalmen en voetzolen werden afgestoten en daarom zijn wij bij veel patienten overgegaan om ze te verwijderen als de overige efflorescenties genezen waren. Ook onder de nagels kwamen efflorescenties voor, vooral bij een dicht exantheem. Na het afvallen van de crustae in het gezicht, bleven er bij enkele patienten centrale verhevenheden achter van 3 tot 4 mm doorsnede

en ongeveer anderhalve mm hoogte. Zo'n verhevenheid bestond uit tegen elkaar liggende, vast op de onderlaag zittende hoornpelletjes, die niet te verwijderen waren zonder bloeding te veroorzaken. Zij vielen na plm. 2 weken af, een glad nog iets verheven litteken achterlatend. Bij één patient werden een paar van deze pelletjes verwijderd en ingezonden voor kweek op variolavirus. Deze viel negatief uit.

Ricketts en Byles (1908 *a*) beschrijven een aantal factoren zoals b.v. druk, inwrijvingen, enz., die de dichtheid van de efflorescenties locaal kunnen beinvloeden. Over het algemeen hebben wij deze plaatselijke wijzigingen in de dichtheid van de efflorescenties niet kunnen constateren. Eén patient had echter op het linker deel van de rug een gepigmenteerd areaal door hoogtezonbestraling, die hij bij zichzelf wegens pijn had toegepast, kort voordat hij ziek werd. In dit gepigmenteerde gebied waren de efflorescenties veel talrijker dan in het overige deel van de rug en dus ook dan in het overeenkomstige rechter deel van de rug, terwijl de verdeling van de efflorescenties elders symmetrisch was.

Het enantheem.

De efflorescenties, die op de slijmvliezen voorkwamen, hadden tijdens het vesiculeuse en pustuleuze stadium niet zo'n stevig dak als die van de huid, doordat in de slijmvliezen de hoornlaag ontbreekt. Het ging dan ook meestal spoedig stuk, waarna het snel verdween, een erosie of ulcus achterlatend. De defecten herstelden zich gewoonlijk vlot, zonder een zichtbaar spoor achter te laten.

Op de conjunctivae palpebrales waren bij patienten met een dicht exantheem steeds efflorescenties aanwezig, soms zelfs vrij talrijke.

Bij 4 patienten was er een efflorescentie op de conjunctiva bulbi en wel bij 1 ongevaccineerde en bij 3 gevaccineerde. Bij de eerste, Mej. Fa., reikte de efflorescentie tot aan de limbus corneae. Het ulcus, dat na het verdwijnen van het dak ontstond, genas vrij langzaam (zie ziektegeschiedenis van deze patient). Bij de 3 andere patienten, waarbij de efflorescentie niet aan de cornea grensde, genas het defect zeer vlot.

Alle ongevaccineerde en het grootste deel der gevaccineerde patienten toonden een duidelijk enantheem in de mond en in de pharynx. In de mond was het vooral in het achterste deel gelocaliseerd, met name op het weke gehemelte. Op de tong waren de efflorescenties meestal niet talrijk. De dichtheid van het enantheem was over het algemeen evenredig aan die van het exantheem. Slechts bij enkele patienten, die dan steeds een dun gezaaid exantheem hadden, ontbrak het volledig.

Fig. 7.
Haemorrhagische roodvonkachtige rash in dijdriehoek en zijkanten van de romp bij een patiente, die later een confluerend exantheem kreeg.

Fig. 8.
Mej. Fa. op 9de ziektedag. Zeer veel vesikels op gelaat en extremiteiten ; minder op borst en buik ; geen vesikels in de liezen.

Fig. 9.
Mej. Fa. op 9de ziektedag. Geen vesikels in de oksels.

Fig. 10.
Mej. Fa. op 9de ziektedag. Grotere en kleinere, in hetzelfde stadium verkerende, vesikels op de rug (pseudo-cropping).

Fig. 11.
Mej. Fa. op 18de ziektedag. Grote confluerende vesikels ; oedeem van de armen, vooral van de handen.

Fig. 12.
Indrogende efflorescenties in de voetzolen op 30ste ziektedag van een patiente die een dicht gezaaid exantheem had.

Fig. 13.
In jeugd gevaccineerde patiente, met slechts enkele vesikels (8ste ziektedag). De vesikels zijn klein en hebben een grote, rode, onregelmatig begrensde hof.

Fig. 14.
Dezelfde patiente als van fig. 13 (8ste ziektedag). Kleine vesikels op het gelaat.

Op het hoogtepunt van hun ontwikkeling bestonden deze efflorescenties uit vesikeltjes van ongeveer 2 tot 3 mm in doorsnede, met een dun dak, waarvan de inhoud spoedig troebel, witgeel van kleur werd. Zij gingen meestal kort voor het pustuleuse stadium van de huidefflorescenties stuk, soms ook al eerder.

Bij de patiente, die op de 18de ziektedag overleed, vonden we bij de obductie de resten van talrijke vesikels in trachea, bronchi en oesophagus (zie ziektegeschiedenis VI).

§ 6. Laboratoriumonderzoek.

Onderzoek van het bloed.

Dit werd bij iedere patient verricht bij opneming en bij ontslag, maar bij velen nog één of meer malen extra. Het onderzoek betrof: het haemoglobinegehalte, het aantal erythrocyten, het aantal leucocyten, de differentiatie van de leucocyten (waarbij tevens gelet werd op het aspect van de erythrocyten en thrombocyten) en de bezinkingssnelheid van de erythrocyten (B.S.).

De uitkomsten waren als volgt: tijdens het begin van het eruptiestadium was er een normaal aantal leucocyten, met een normaal aantal granulocyten, die echter een sterke verschuiving naar links vertoonden (15% tot 30% staafkernigen); het aantal monocyten was iets verhoogd.

Tijdens het pustuleuse stadium was er een lichte stijging van het aantal granulocyten, maar de verschuiving naar links was dan nog slechts gering.

Na het pustuleuze stadium volgde een daling van het aantal leucocyten met een relatieve lymphocytose. Het aantal eosinophielen was steeds ongeveer normaal, soms iets verhoogd.

De thrombocyten waren steeds in voldoende mate aanwezig. Het Hb-gehalte en het aantal erythrocyten toonden geen afwijkingen.

Een uitzondering op deze regels vormde het bloed van de patient met purpura variolosa. Deze had een aantal leucocyten met een sterke granulopenie en sterke relatieve lympho- en monocytose; er waren gefragmenteerde en pycnotische kernen aanwezig, die omgeven waren door een rand neutrophyl protoplasma. Er waren vrij veel normoblasten aanwezig. Het aantal thrombocyten was 15.000 per mm^3. In ziektegeschiedenis VII op blz. 80 volgt een uitvoerige beschouwing over dit bloedbeeld.

De B.S. was bij de meeste patienten gedurende de eerste dagen van het eruptiestadium matig verhoogd, zelden boven 30 mm na 1 uur.

Na het pustuleuse stadium daalde de B.S. snel tot normale of licht verhoogde waarden. De B.S. was geen maat voor de ernst van de ziekte. Bij ernstige gevallen zagen we zelfs neiging tot een slechts weinig verhoogde B.S..

Bij 3 patienten werd het sternumpunctaat onderzocht.

Dit betrof één patient met variola sine exanthemate, één patient met een dun gezaaid exantheem in het vesiculeuse stadium en één patient, die achteraf waarschijnlijk vaccinatiekoorts had. Er werden in deze sternumpunctaten geen bijzondere afwijkingen gevonden.

Bij de patient met purpura variolosa durfden we met het oog op zijn haemorrhagische diathese geen sternumpunctie te verrichten.

Onderzoek van de urine.

Hierbij werden behalve voorbijgaande lichte glucosurie, vrij zeker als gevolg van de A.C.T.H. behandeling (zie betreffende hoofdstuk), geen afwijkingen gevonden. De diazo-reactie was slects bij één patient die een matig dicht exantheem had, positief.

Virusonderzoek.

Aanvankelijk zijn we erg voorzichtig geweest om dit te laten verrichten uit vrees, dat het te verzenden materiaal tijdens het vervoer een bron van besmetting zou kunnen zijn en hebben we slechts materiaal ingestuurd van patienten, van wie de diagnose onvoldoende vaststond. Later, toen de kans op verspreiding langs deze weg minder groot leek en toen we ook meer met deze virusziekte vertrouwd waren geraakt, hebben we vaker materiaal voor onderzoek ingestuurd. Eerst geschiedde het onderzoek zowel door prof. J. D. Verlinde, Dr F. Dekking en prof. R. Gispen. Later werd het onderzoek gecentraliseerd en alleen nog te Leiden door Prof. J. D. Verlinde verricht, die zodoende het meeste materiaal van ons heeft onderzocht.

Van de 42 patienten werd bij 15 de diagnose pokken door viruskweek op het chorio-allantoismembraan van een bebroed kippenei bevestigd. Bij de overige patienten staat de diagnose met voldoende zekerheid vast door klinische en epidemiologische gegevens.

Bij enkele patienten werd meermalen gekweekt. De resultaten daarvan worden onder het hoofdstuk therapie vermeld.

§ 7. Beloop van de ziekte en de invloed hierop door de vaccinatie-toestand van de patient.

Van de 42 patienten zijn er 2 overleden:

De ene was een man van 27 jaar, die leed aan purpura variolosa. Hij was in zijn jeugd gevaccineerd geweest, maar vermoedelijk zonder succes (geen vaccinatielittekens).

De andere was een vrouw van 72 jaar, die overleed aan de gevolgen van een obstruerende bronchitis variolosa. Zij was als klein kind met succes gevaccineerd.

Nadere details over hun volgen in ziektegeschiedenissen VI en VII.

De overige 40 patienten zijn allen genezen. Het was bij velen moeilijk om nauwkeurig de datum van de genezing vast te stellen. Als de genezingsdatum hebben we beschouwd de dag, waarop alle crustae waren afgevallen met uitzondering eventueel van diegene, die pas later konden afvallen door bovenliggende eeltlaag of nagel. Zodoende valt de genezingsdatum niet altijd samen met de datum, waarop de besmettelijkheid als verdwenen kon worden beschouwd en de patient kon worden ontslagen, want dit was pas het geval als alle efflorescenties met uitzondering van die midden onder de nagel waren afgevallen of verwijderd en er gladde littekens (zie echter efflorescenties in het gezicht) waren achtergebleven. Bij Mej. Fa. was het al heel moeilijk om de genezingsdatum vast te stellen, doordat de efflorescenties na het pustuleuse stadium een abnormaal beloop volgden en patiente een dermatitis kreeg (ziektegeschiedenis V).

Bij 39 opgenomen patienten ontwikkelde zich het eigenlijke pokkenexantheem. In tabel IV zijn deze patienten onderverdeeld in de categorieën B, C en D (zie blz. 42) en is aangegeven door hoeveel patienten op een bepaalde ziektedag de verschillende stadia bereikt zijn. Tevens is op deze tabel aangegeven, hoeveel patienten van elke categorie kleine efflorescenties (2 t/m 4 mm in doorsnede) hadden en hoeveel patienten normale of grote efflorescenties (groter dan 4 mm in doorsnede, meestal 5 mm of meer).

Uit deze tabel blijkt duidelijk, dat de duur van het invasiestadium voor de diverse categorieën niet verschilde. Verder blijkt hieruit, dat het pustuleuze stadium voor de categorieën B (confluerend exantheem) en C (matig tot dicht gezaaid exantheem) op de gewoonlijk aangegeven tijd bereikt werd en dat het exantheem bij categorie B later genezen was dan bij categorie C. Bij categorie B waren bij alle patienten de efflorescenties normaal of groot. Bij categorie C waren ze bij de helft van de patienten kleiner dan normaal. Het opvallendst is echter,

TABEL IV

ZIEKTEBELOOP BIJ DE DIVERSE CATEGORIEËN VAN PATIENTEN

Ziekte-dag	Catagorie B (confluerend exanth.)			Catagorie C (dicht of matig exanth.)			Catagorie D (dun exanth.)		
	aantal patienten, dat op aangegeven ziektedag bereikte:			aantal patienten, dat op aangegeven ziektedag bereikte:			aantal patienten, dat op aangegeven ziektedag bereikte:		
	uitbreken v/h exanth.	pustul. stad.	genezing	uitbreken v/h exanth.	pustul. stad.	genezing	uitbreken v/h exanth.	pustul. stad.	genezing
1							1		
2	1						1		
3	3			2 + *1*			7		
4	1 + *2**			6 + *1*			7	1	
5	1			1			4	1	
6		1			1			6	
7					1			8	
8		1			6			4	
9		1 + *1*			*1*				1
10		3 + *1*			*1*				
11					1				
12									4
13									4
14									
15									3
16									1
17									1
18									
19									2
20									1
21									1
22						1			1
23						1			
24									1
25						2			
26						1 + *1*			
27									
28						2			
29			1			1			
30						1			
31			2 + *1*						
32									
33			1						
34						*1*			
35									
36			1						
56			*1*						
Vesikels 2-4 mm Ø	0 patienten			6 patienten			19 patienten		
Vesikels > 4 mm Ø	6 + 2 patienten			3 + 2 patienten			1 patient		

* De cursief gedrukte getallen betreffen ongevacineerde patienten.
1 + 2 geeft zodoende aan: één gevaccineerde en twee ongevaccineerde patienten.

dat bij categorie D (dus bij patienten met een dun gezaaid exantheem) de efflorescenties bijna steeds klein waren, zich in snel tempo ontwikkelden en spoedig genezen waren.

De 4 ongevaccineerde patienten en ook nog 3 gevaccineerde, die een confluerend exantheem hadden, hebben duidelijke littekens overgehouden, vooral in het gezicht, waar ze dieper zijn dan op andere plaatsen van het lichaam.

De overige 34 patienten zijn genezen zonder of met nauwelijks zichtbare littekenvorming.

Bij 2 patienten, die beiden een confluerend exantheem hadden, ontstond in het crusteuse stadium een defluvium pilorum capitis, die een alopecia totalis tot resultaat had, hoewel hoogstens ¼ van de hoofdhuid door de poklaesies was aangedaan. De haargroei begon echter weer spoedig en na ¾ jaar waren beide, vrouwelijke, patienten weer van hun normale haardos voorzien.

Een patiente was toen zij ziek werd 5 maanden gravida. Zij kreeg een zeer dun gezaaid exantheem. Op de normale tijd beviel zij van een normaal en gezond kind. (Zie verder: ziektegeschiedenis I).

Bij een paar patienten zagen wij als gevolg van de verstoring van het evenwicht van de huid- en slijmvliesflora door de chlooramphenicol afwijkingen ontstaan aan huid en slijmvliezen, die spoedig verdwenen na het staken van dit geneesmiddel (zie onder hoofdstuk „Therapie").

Secundaire bacterieële infecties hebben we niet waargenomen behalve misschien in lichte mate bij Mej. Fa. (zie ziektegeschiedenis V).

De patienten werden steeds geobserveerd op verschijnselen van myocarditis. Daarbij stonden ons echter zeer beperkte hulpmiddelen ten dienste. Bij polscontrôle, contrôle van de bloeddruk, auscultatie van het hart, hebben wij geen symptomen van myocardlaesie kunnen ontdekken, behalve bij de patient, die overleed aan purpura variolosa. Na het ontslag kon electrocardiografisch onderzoek verricht worden en dit is geschied bij 4 ongevaccineerden en bij 10 gevaccinneerden. (4 categ. B, 4 categ. C en 2 categ. D). Er werden hierbij geen tekenen van myocard-afwijkingen gevonden, die niet te verklaren waren uit afwijkingen, welke reeds voor het begin van de ziekte bestonden. Naar verhouding zagen we dus, ook bij ongevaccineerden minder gevallen van myocardbeschadiging dan b.v. tijdens de epidemie te Glasgow in 1950 (zie: A n d e r s o n 1951) en te Brighton in 1950 werden waargenomen.

Om het verband te onderzoeken, dat zou kunnen bestaan tussen het tijdstip van de vaccinatie en de ernst van de ziekte, zijn de tabellen

V en VI opgesteld. Uit tabel V blijkt, dat men de ernstige gevallen zag bij diegenen, die meer dan 25 jaar geleden gevaccineerd werden. In tabel VI staan de 15 patienten vermeld, die na de besmetting gevaccineerd waren. Met uitzondering van één patiente, die 8 dagen vóór het uitbreken van de ziekte voor het eerst gevaccineerd werd en die slechts een zeer dun gezaaid exantheem kreeg, betrof het allen revaccinaties. De patienten zijn in deze tabel gerangschikt naar het aantal dagen, dat zij vóór of na het uitbreken van de ziekte gevaccineerd werden. Beschouwt men de laatste kolom, dan ziet men dat ernst van de ziekte een willekeurige verdeling toont en dat er geen verband bestaat tussen het tijdstip van de revaccinatie en de ernst van de ziekte. Beschouwt men de tussen haakjes geplaatste gevallen in tabel V dan kan men hoogstens concluderen, dat er dus relatief weinig van deze patienten onder categorie B vielen en er dus relatief, weinig ernstige gevallen waren onder diegenen, die kort vóór of kort na het uitbreken van de ziekte gerevaccineerd zijn. De reeks is echter veel te klein om een conclusie te mogen trekken.

Een patiente, die op de 3e of 4e dag van de incubatieperiode voor het eerst gevaccineerd werd, kreeg slechts een zeer dun gezaaid pokkenexantheem (door viruskweek bevestigd), hetgeen in overeenstemming is met de waarnemingen van Dixon (1948).

§ 8. Discussie.

Van de 35 opgenomen gevaccineerde patienten, die een eigenlijk pokkenexantheem vertoonden, bleek dit bij 32 patienten een gewijzigd exantheem te zijn, dat gewoonlijk ook goedaardiger was dan het als klassiek beschreven exantheem. Bij 20 van hen waren de efflorescenties zeer dun gezaaid.

Hoe atypisch het exantheem ook was, toch bleven er gewoonlijk nog aanknopingspunten bestaan om de diagnose op grond van het ziektebeeld te kunnen stellen.

De duur en de ernst van de ziekteverschijnselen van het invasiestadium waren ongewijzigd, ook bij patienten met zeer dun gezaaide efflorescenties.

De efflorescenties zelf bleven vaak kenmerken tonen, die de diagnose waarschijnlijk maken.

Het zwaartepunt van de diagnostiek is de laatste jaren verschoven van de symptomalogie van de ziekte naar de aetiologie, dank zij het moderne virusonderzoek; zie o.a.: Collier (1950), Dekking (1951), Dinger (1949, 1953), Downie (1950), Gispen

TABEL V

INVLOED OP HET ZIEKTEBELOOP DOOR VACCINATIES VÓÓR EN NA BESMETTING

Aantal jaren, dat laatste vaccinatie aan besmetting voorafging	Aantal patienten behorende tot:				
	cat. A	cat. B	cat. C	cat. D	cat. E
8–9 jaar				1	1
10 t/m 25 jaar	1*		1 (1)	5 (3)	
> 25 jaar		6 (1)	8 (4)	13 (4)	1 (1)
Ongevaccineerden		2	2	(1)**	

Het aantal tussen haakjes is het aantal patienten, uit het bovenstaande aantal, dat bovendien nog nà de besmetting is gevaccineerd.

* : vaccinatie waarschijnlijk zonder succes

**: primovaccinatie 3 dagen nà besmetting.

TABEL VI

NADERE BIJZONDERHEDEN OVER DE 15 PATIENTEN WAARBIJ VACCINATIE NÀ BESMETTING IS VERRICHT

Aantal dagen dat vaccinatie vóór of na eerste ziektedag geschiedde	Aantal jaren, dat laatste vaccinatie vóór de besmetting geleden was	Categorie van de patient
8 dagen vóór	nooit eerder gevaccineerd	D (6 efflorescenties !)
7 dagen vóór	52 j.	C
6 dagen vóór	23 j.	D
5 dagen vóór	33 j.	C
4 dagen vóór	52 j.	D
4 dagen vóór	32 j.	C
3 dagen vóór	31 j.	B
3 dagen vóór	34 j.	D
3 dagen vóór	24 j.	D
2 dagen vóór	25 j.	C
1 dag vóór	16 j.	D
0 dagen vóór	37 j.	D
1 dag nà	56 j.	C
1 dag nà	68 en 55 j.	D
1 dag nà	59 en 46 j.	E

(1953), Mc Donald (1950), Smadel (1948), v. Steenis (1951), Verlinde (1951, 1953). Door dit virusonderzoek is de diagnose met zekerheid te stellen ten opzichte van varicellen, maar ook ten opzichte van een verwante ziekte als vaccinia.

Wij hebben bij de diagnostiek van de ziekte dan ook veel steun ondervonden van het virus onderzoek door Dr F. Dekking, Prof. R. Gispen en vooral door Prof. J. D. Verlinde.

Veertien patienten werden tijdens de incubatieperiode of op de 1e of op de 2e ziektedag gerevaccineerd. Wij hebben bij hen geen invloed kunnen constateren van deze revaccinatie op het beloop van de ziekte.

Een patiente, die op de 3e of 4e dag van de incubatieperiode voor het eerst gevaccineerd werd, kreeg een zeer dun gezaaid exantheem, dat slechts uit een paar kleine vesikels bestond.

Zoals reeds eerder vermeld, hebben wij geen verlenging van de incubatieperiode door revaccinatie tijdens deze termijn kunnen constateren.

HOOFDSTUK VI

THERAPIE

Van de 42 opgenomen patienten werden 26 patienten met chlooramphenicol behandeld, terwijl 4 patienten bovendien met corticotrophine (A.C.T.H.) behandeld werden.

§ 1. Behandeling met chlooramphenicol.*

Inleiding.

Een van de problemen, waarmee we al dadelijk geconfronteerd werden was dat van de therapie. Afgaande op de suggestie uit The British Medical Journal („Any questions", 1950), dat chlooramphenicol en aureomycine waarschijnlijk de beste geneesmiddelen zouden zijn, besloten we tot chlooramphenicol. Dit middel werd in Nederland gefabriceerd en was voldoende voorradig, terwijl de toen moeilijk verkrijgbare aureomycine en terramycine weinig of geen voordelen leken te hebben boven chlooramphenicol.

Over de werking van het geneesmiddel op het virus zelf maakten we ons weinig illusies, omdat tegelijk met de publicaties van de ontdekking van het chloromycetine (Burkholder, Ehrlich, c.s., 1947) een artikel van Smadel en Jackson (1947) verscheen, waarin werd medegedeeld, dat het middel onwerkzaam was ten opzichte van variolavirus, gekweekt op bebroede kippeneieren. Door latere onderzoekingen werd deze bevinding bevestigd, terwijl na de ontdekking van aureomycine (Duggar c.s., 1948) en terramycine (Finlay c.s., 1950) al spoedig bleek, dat ook deze geneesmiddelen op het gekweekte variolavirus geen invloed uitoefenden (Reimann 1950, 1951, Smadel 1951, Finlay 1951). Het was ons echter niet bekend of het middel al klinisch beproefd was.

Naar de proeven met muizenpokken door Fenner (1948) heeft

* Dit geneesmiddel werd gratis verstrekt door de Koninklijke Nederlandse Gist- en Spiritusfabriek N.V. te Delft, die het onder de naam „Globenicol" in de handel brengt.

Downie (1950) de theorie opgesteld, dat bij pokken een viraemie, kort nadat de infectie plaats vindt, voorkomt en daarna weer de laatste dagen voor of de eerste dagen na de eruptie. Het bestaan van deze laatste viraemie hebben Downie c.s. (1950) en MacCallum c.s. (1950) kunnen bewijzen door op bebroede kippeneieren variolavirus te kweken uit bloed van ernstige patienten. Wil men het virus attaqueren, dan is het het beste om dit zo vroeg mogelijk te doen en dan liefst vóór de laatste viraemie, voordat het virus naar de huid migreert. Men zou zich kunnen voorstellen, dat beinvloeden door een therapeuticum, dat door het bloed wordt opgenomen, het gemakkelijkst kan geschieden als het virus zich vrij in de bloedbaan bevindt, dus tijdens de viraemie. Nu werden bijna alle patienten opgenomen tijdens het eruptiestadium, als de laatste viraemie geheel of bijna geheel tot het verleden moest behoren en zodoende kwamen zij in een stadium waarin volgens bovenstaande opvatting de beste tijd voor therapeutische beinvloeding waarschijnlijk verstreken was.

Des te meer hoop hadden we om de secundaire infecties te kunnen bestrijden. Op het belang van antibiotica bij de prophylaxe en de bestrijding van secundaire infecties bij virusziekten, ook bij pokken, werd door Mulder (1949), Breen (1951), en Siegenbeek van Heukelom (1949) gewezen. Het werkingsspectrum van sulfapraeparaten is hiervoor vaak te klein. Dat van penicilline en vooral dat van de combinatie van streptomycine en penicilline is veel groter, maar gezien de toenemende stroom van berichten over penicilline-resistente staphylococen, vooral in ziekenhuizen (Barber c.s. 1948, Spink c.s. 1951) en de menginfecties bij secundaire bacteriële pneumonieën leek een geneesmiddel met een breed werkingsspectrum als chlooramphenicol voordelen te bezitten.

Indicatie voor de behandeling met chlaoramphenicol.

Aanvankelijk werden alleen de ernstige patienten met het antibioticum behandeld, later werd het zo spoedig mogelijk aan iedere nieuw opgenomen patient toegediend, met uitzondering van degenen met zeer lichte ziekteverschijnselen of met een exantheem, dat bij de opneming al ver in het crusteuse stadium was.

De dosering.

Deze bedroeg 3 gr. per 24 uur, verdeeld in 4 porties van 750 mgr., die om de 6 uur per os gegeven werden. Het geneesmiddel werd af-

geleverd in gekeratineerde dragées, die 250 mgr chlooramphenicol bevatten. Het was opvallend hoe gemakkelijk deze werden ingenomen; ook bij patienten met een uitgebreid enantheem in mond en pharynx kostte het doorslikken minder moeite dan we hadden durven verwachten. We hebben daarom geen behoefte gehad aan een andere afleveringsvorm van het geneesmiddel.

Om eventuele deficientie te bestrijden werden sommige patienten tevens behandeld met vitamine B_2 en nicotinezuuramide, vooral tijdens de periode vóór het crusteuse stadium, waarin de voedselopneming wat gering was.

De grootste totale dosis was 95¼ gram verdeeld over 32 dagen en de kleinste totale hoeveelheden waren resp. 12 gram en 15¾ gram, als men de patient met purpura variolosa, die 15 uur na de opneming overleed en in totaal slechts 3 gram heeft ingenomen, niet meerekent.

De met chlooramphenicol behandelde patienten.

Van de 26 patienten, die dit geneesmiddel werd toegediend, werden slechts 2 patienten opgenomen in het invasiestadium. Zij waren beiden in hun jeugd gevaccineerd en werden kort voor de opneming gerevaccineerd:

Ziektegeschiedenis I: Een van deze 2 patienten was een vrouw van 29 jaar, die op 4 Mei ziek werd, na op 1 Mei gerevaccineerd te zijn. Zij was toen 5 maanden gravida. Zij had 2 kostgangers, die broers van elkaar waren. Tezamen met haar man had ze een van hen, die op 19 April ziek geworden was, verpleegd. Er ontwikkelde zich bij deze zieke een vesiculeus exantheem, dat op 30 April als pokken herkend werd. Haar man werd ziek op 3 Mei en de andere kostganger op 4 Mei. Bij de opneming op 6 Mei had patiente bijna volledig ontwikkelde koepokpuisten, maar nog geen pokkenexantheem. Dit verscheen pas op 8 Mei. Er ontwikkelden zich in totaal plm. 10 vesikeltjes. Vóór het uitbreken hiervan had zij een vluchtige mazelachtige rash op de onderarmen gehad. Op 16 Mei kon zij reeds genezen ontslagen worden. Zij is later à terme bevallen van een gezond kind, dat zich normaal ontwikkelt. Toen dit kind, 8 maanden oud, gevaccineerd werd, ontwikkelde zich rond 2 van de 3 scarificaties op normale tijd een kleine pustel.

Ziektegeschiedenis II: De andere patient was een man van 60 jaar. Hij was op zijn 2de en 15de jaar gevaccineerd en dit geschiedde nogmaals op 3 Mei, want hij was tussen 12 en 26 April verschillende malen in contact geweest met een man die op 12 April ziek geworden

was en die na enkele dagen een vesiculeus exantheem kreeg, dat later pokken bleek te zijn.

Op 30 April werd hij ziek met hoge koorts, algemene malaise, hoofdpijn, pijn in de ledematen en op 3 Mei werd hij in „Buitenzorg" opgenomen. Behalve enkele acne pustulosa efflorescenties, die hij al gedurende enige tijd had, voordat hij ziek werd, heeft deze patient geen enkel huidverschijnsel vertoond. Van de vaccinatie ontwikkelde zich op één van de 3 scarificaties na 5 dagen een klein vesikeltje, dat spoedig verdroogde.

Op 5 Mei daalde de koorts en op 16 Mei kon patient ontslagen worden. De epidemiologie en het ziektebeeld pleiten voor de diagnose variola sine exanthemate.

Dat bij deze 2 patienten de vaccinatie kort vóór of kort na het uitbreken van de ziekte nog van enig belang op het beloop van de ziekte geweest kan zijn, lijkt niet waarschijnlijk. Er is geen bewijs, dat het gunstige beloop van de ziekte te danken is aan chlooramphenicol, waarvan de patienten resp. 21¾ en 18¾ gram is toegediend. Dit gunstige beloop kan evenzeer door een partieële immuniteit verklaard worden.

Van de overige 24 met chlooramphenicol behandelde patienten begon de toediening van chlooramphenicol in het eruptiestadium, op de 1e, 2e of 3e exantheemdag, behalve bij 2 patienten, toevallig ongevaccineerden, waarbij de behandeling op de 3e of 5e exantheemdag begon.

Van deze patienten behoorden:

1 patient tot categorie A
5 patienten (1 ervan ongevaccineerd) tot categorie B
11 patienten (2 ervan ongevaccineerd) tot categorie C
7 patienten tot categorie D.

Hiervan stierven 2 patienten, nl. een man van 27 jaar met purpura variolosa, die 15 uur na het begin van de behandeling overleed en een vrouw van 72 jaar, die 12 dagen na het begin van de behandeling overleed t.g.v. een obstruerende bronchitis. Zij werden behandeld met resp. 3 gram en 36 gram chlooramphenicol in totaal. Noch bij de 2 overleden patienten, noch bij de 22 genezen patienten hebben we de indruk gehad, dat het chlooramphenicol invloed gehad heeft op de virusziekte zelf. Ook was de viruskweek nog positief bij:

pat. Fa., uit vesikels van de armen na 8 dagen (24 gr) chlooramphenicol (+ 8 dagen corticotrophine),

pat. K1, uit vesikels van de handpalmen na 24 dagen (69 gr) chlooramphenicol (+ 20 dagen corticotrophine),

pat. Ba., uit vesikels van de voetzool na 31 dagen (95½ gr) chloramphenicol.

Wel was het opvallend, dat het ziektebeloop zo arm was aan complicaties, en dat secundaire bacteriële infecties niet geconstateerd konden worden, ook niet bij gevallen waarbij de omstandigheden daarvoor wel buitengewoon gunstig schenen:

Bij de patienten boven de 70 jaar werden geen verschijnselen van pneumonie geconstateerd; bij de patiente van 72 jaar, die overleed aan obstruerende bronchitis variolosa, bleek bij de obductie totaal geen pneumonie aanwezig te zijn, ook niet bij microscopisch onderzoek (zie ziektegeschiedenis VI).

Bij patiente Fa., waarbij de vesikels samenvloeiden tot grote blazen, waarvan het dak spoedig ging lekken, werd de inhoud van meerdere blazen op de 12de ziektedag gepuncteerd, samengevoegd en opgezonden naar het laboratorium van Prof. J. D. Verlinde te Leiden: er werden uit dit vocht geen bacteriën gekweekt, wel variolavirus. Later ontwikkelde zich bij deze patiente een lichte plaatselijke en omschreven secundaire infectie van de huid mogelijk door schimmels (zie ziektegeschiedenis V).

Een man, die al jaren leed aan een chronisch eczema, dat af en toe aanleiding gaf tot secundaire bacteriële infecties, werd opgenomen met een beginnend pokkenexantheem en een furunkel in de buikhuid, die dateerde van vóór het exantheem. Ook bij hem konden geen secundaire infecties van het pokkenexantheem geconstateerd worden.

De niet met chlooramphenicol behandelde patienten.

Hiervan behoorden:

3 patienten tot categorie B (één ongevaccineerde)
12 patienten tot categorie D
1 patient tot categorie E.

De patient, die tot categorie E behoorde was 9 jaar oud en was als baby met succes gevaccineerd. Zij werd toen zij reeds koortsvrij was opgenomen met enkele familieleden, tezamen met wie zij in een afzonderlijke box werd verpleegd.

De patienten van categorie D (patienten met een zeer dun gezaaid exantheem) hadden vaak sterk gemitigeerde efflorescenties, die meestal oppervlakkig waren en genazen zonder enig spoor na te laten. Bij deze patienten traden geen secundaire infecties op.

De 3 patienten van categorie B (patienten met confluerend exan-

theem) verkeerden in het crusteuse stadium toen de ware aard van de ziekte werd ontdekt. Zij waren resp. 71, 31 en 18 jaar oud.

Het meisje van 18 jaar was nooit gevaccineerd, de 2 anderen waren in hun jeugd gevaccineerd. De patient van 31 jaar is thuis slechts met analgetica behandeld. De 2 overige patienten zijn gedurende geruime tijd zolang zij koorts hadden behandeld met een flinke dosis penicilline (plm. 600.000 E per dag).

Voor zover het anamnestisch en ook uit het aspect van de huid bij de opneming was na te gaan, zijn er bij geen van deze 3 patienten secundaire bacteriële infecties van de huid opgetreden en ook waren bij de opneming geen verschijnselen van bronchitis of pneumonie aanwezig.

Bij de 2 gevaccineerden zijn de huidlaesies niet tot pokpuisten van normale grootte geëvolueerd en zij hebben evenals andere patienten met gewijzigde pokken practisch geen littekens achtergelaten, ook niet in het gezicht.

Bij het ongevaccineerde meisje is het tot een klassiek ziektebeeld gekomen met klassieke pokkeneffloreseenties, die practisch niet stuk gingen. Toch is het opvallend, dat zij ondanks de penicilline toediening diepere en grotere littekens heeft overgehouden, vooral in het gezicht, dan een zus van 21 jaar, die ook ongevaccineerd was, maar die in het begin van het vesiculeuse stadium werd opgenomen en daarna behandeld met chlooramphenicol. Het verschil was dermate opvallend, dat de familie, evenals de zieke zelf, zeer ontstemd was, dat de diagnose niet eerder was gesteld, omdat de patiente van 18 jaar dan ook met chlooramphenicol behandeld geweest zou zijn! Of eventuele verschillen in de structuur van de huid niet mede de oorzaak zijn geweest van het verschil in zichtbaarheid van de littekens komt echter zeker in overweging.

Complicaties door de chlooramphenicol.

De complicaties, die wij bij antibiotica, zoals chlooramphenicol, aureomycine, terramycine, te verwachten hebben, zijn voornamelijk te wijten aan het feit, dat door remming van talrijke bacteriën aan bepaalde gisten, gistachtige micro-organismen en schimmels de kans geboden wordt tot abnormaal sterke groei (Harris 1950, Woods c.s. 1951). Bovendien zouden er door ingrijpende wijzigingen in de darmflora resorptiestoornissen in de darm kunnen optreden en daardoor deficientie. (Harris, 1950).

Bij 3 patienten manifesteerde zich een oppervlakkige epidermophytie van de handen en voeten, die zich uitte in kleine oppervlakkige vesi-

keltjes met zeer weinig inhoud en een dun dak. Dit gebeurde toen practisch alle crustae waren afgevallen. De diagnose werd bevestigd door microscopisch onderzoek. De aandoening verdween na enkele dagen, toen de huid zich volledig hersteld had. Deze patienten hadden resp. 16 en 17 dagen chlooramphenicol toegediend gekregen, hetgeen resp. 10 en 2 dagen vóór het optreden van de schimmelziekte was gestaakt.

Bij Mej. Fa.. ontwikkelde zich een lichte, plaatselijke, omschreven secundaire infectie van de huid, vermoedelijk door schimmels (zie ziektegeschiedenis V).

Bij 1 patiente (zie ziektegeschiedenis VI) werd bij obductie een moniliasis gevonden in het oppervlakkige weefsel van de tong en de oesophagus ter plaatse van de ulcera, die achtergebleven waren na afstoting van het dak van de vesikels. Schimmelinfecties of moniliasis van de long, zoals deze beschreven zijn na behandeling met aureomycine, maar ook met andere antibiotica, door O b l a t h c.s. (1951), W o o d s c.s. (1951) en W o l f f (1952), S h a r p (1954), B r o w n e (1954), hebben wij bij pathologisch-anatomisch onderzoek van de longen van deze patiente niet kunnen vinden.

De overige 19 patienten hebben van de chlooramphenicol geen bijwerking ondervonden, met name geen bloedafwijkingen (L e w i s c.s., 1952; K o s t e r, 1953; R e d a c t i o n e l e k a n t t e k e n i n g e n, 1953), ook niet de patient, die de grootste totale dosis, nl. 95¼ gram, gehad heeft.

Discussie.

Wij hebben een ziektebeeld van de pokken gezien, dat heel wat minder gecompliceerd was, dan datgene, dat zo meesterlijk beschreven is door oudere auteurs, zoals b.v. J o c h m a n n (1924).

Natuurlijk heeft hierbij een rol gespeeld het feit, dat van de 42 patienten er 38 gevaccineerd waren, al was die vaccinatie bij velen al lang geleden en 20 patienten een dun gezaaid gemitigeerd exantheem hadden, terwijl het exantheem bij 2 patienten totaal ontbrak.

Het zo weinig gecompliceerde beloop is naast partiële immuniteit vooral te danken geweest aan het uitblijven van secundaire bacteriële infecties, met name van de huid en van de tractus respiratorius. Dat deze niet verschenen, ook niet als de omstandigheden daarvoor wel erg gunstig schenen, is naast gunstige hygienische verhoudingen en goede verplegingstechniek, vooral te danken aan de antibiotische therapie, die op enkele uitzonderingen na bestond uit chlooramphenicol, een ge-

neesmiddel, waarvan we ook na langdurig gebruik geen of slechts goedaardige bijwerkingen zagen.

Dat het chlooramphenicol op het virus zelf een gunstige invloed gehad heeft lijkt niet waarschijnlijk, omdat het grondpatroon van de ziekte hetzelfde gebleven is en wij geen invloed hebben kunnen constateren op het beloop van de efflorescenties, terwijl bij enkele steekproeven bleek, dat ook na langdurige therapie het virus uit de efflorescenties te kweken was. Slechts bij 2 patienten, die het geneesmiddel kort na het ziektebegin kregen, hebben we de mogelijkheid van beinvloeding door chlooramphenicol op het ziektebeeld overwogen (zie blz. 59). Bij deze 2 patienten is het echter ook mogelijk dat het gunstige beloop te danken was aan partiële immuniteit. De eerste bevinding is in overeenstemming met die van Pickford Marsden (1951) en Breen (1951), die in totaal 11 patienten behandelden met aureomycine of chlooramphenicol.

Een nadere proef tot behandeling van pokken in het viraemische stadium met chlooramphenicol of een ander antibioticum is nog wel gewettigd. Overigens behoeft men pas dan met de behandeling met chlooramphenicol te beginnen als er secundaire infecties worden verwacht en dit is vóór het eruptiestadium niet het geval.

Wij menen chlooramphenicol in ieder geval te mogen aanbevelen ter behandeling van variolapatienten met een matig of dicht gezaaid pokkenexantheem. Voor patienten met een dun gezaaid (minder dan 100 efflorescenties) exantheem, dat meestal uit gemitigeerde efflorescenties bestaat, is deze behandeling niet nodig, tenzij er tekenen zijn van zich ontwikkelende secundaire infecties, die niet voldoende door plaatselijke therapie bestreden kunnen worden. De door ons gegeven dosis is 3 gr. per 24 uur in 4 gelijke delen. Het is gewenst de behandeling voort te zetten tot alle efflorescenties (met uitzondering van die in handpalmen en voetzolen en onder de nagels) volledig tot crustae geworden zijn.

Om eventuele deficientie te voorkomen is het gewenst vitamine B_2 en nicotinezuuramide toe te dienen, of eventueel vitamine B complex, liefst parenteraal.

Men zij op zijn hoede voor secundaire infecties met monilia albicans of met schimmels en voor het optreden van bloedafwijkingen. Treden deze op, dan dient overwogen te worden om het antibioticum te staken. Blijkt het, dat er secundaire bacteriële infecties optreden, waarvan de verwekker(s) ongevoelig zijn voor chlooramphenicol, dan is therapie met een ander antibioticum gewenst.

§ 2. Behandeling met corticotrophine (A.C.T.H.).*

Inleiding.

Nadat Hench (1949) de werking van corticotrophine bij rheuma beschreven had, is dit hormoon in het brandpunt van de belangstelling komen te staan en zijn er talrijke onderzoekingen verricht over de werkzaamheid ervan bij allerlei ziektetoestanden.

In 1950 en 1951 publiceerde Whitelaw over de behandeling van uitgebreide verbrandingen met A.C.T.H.. Naast verbetering van de algemene toestand constateerde hij: vermindering van de pijn, achterwege blijven van de shock, daling van de koorts, slechts geringe oedeemneiging in het wondgebied, minimale groei van granulatieweefsel, goede epithelialisatie.

In 1949 had Querido in zijn verslag over de Eerste A.C.T.H.-Conferentie in Boston reeds vermeld, dat bij proefdieren, die behandeld werden met corticothrophine of cortisone, geen granulatieweefsel ontstond in een toegebrachte wond.

Naar aanleiding van de mededelingen van Whitelaw heeft Brackett (1951) de suggestie gegeven om pokken te behandelen met corticotrophine, omdat de toestand, die door confluerende pokken in de huid teweeggebracht wordt, volgens Hoyne in Brenneman's Practice of Pediatrics (1951) te vergelijken zou zijn met brandwonden in een groot gebied van de huid.

Na de eerste berichten van Finland c.s. (1950), Freemann c.s. (1950) (zie ook Querido, 1949), volgden er weldra talrijke berichten (zie b.v. Kass c.s. 1951), die bij infecties alle dezelfde bevinding vermelden: vermindering van het ziektegevoel, daling van de koorts en bezinkingssnelheid, terwijl het ziekteproces zelf zijn normaal beloop volgde of zelfs verergerde.

Dierproeven op het gebied van de virusziekten waren niet bemoedigend. Zo vond Killbourne (1951) een vermeerderde opbrengst van bepaalde influenzastammen en van bofvirus bij kweekproeven op bebroede kippeneieren, als men tevoren corticotrophine in de dooierzak inspoot, en vond Schwarzmann (1950) een verhoogde gevoeligheid van muizen en hamsters voor poliomyelitisvirus als men deze proefdieren behandelde met cortisone en corticotrophine.

Coriell c.s. (1950) onderzochten een reeks van 70 patienten met poliomyelitis; 35 patienten hadden corticotrophine gekregen, de overige

* Dit geneesmiddel werd gratis verstrekt door de N.V. Organon te Oss, die het onder de naam „Cortrophine" in de handel brengt.

niet. Er viel geen verschil te constateren tussen het ziektebeloop van beide groepen.

Van gezaghebbende zijde was al verschillende malen aangemaand tot grote voorzichtigheid bij de behandeling van infectieziekten met cortisone en corticotrophine: zie b.v. Editorials in The Lancet (1950 en 1951) en in Archives of Internal Medicine (1951).

Zo was de stand van zaken toen bekend werd dat er in Tilburg enkele inwoners aan pokken leden.

Toen de patient met purpura variolosa werd opgenomen werd besloten hem te behandelen met corticotrophine, omdat zijn toestand hopeloos scheen en wij dachten aan de mededeling van Robson c.s. (1950), die na toediening van A.C.T.H. een verhoogde weerstand van de capillairen constateerden en van Winthrobe c.s. (1950), die een gunstig effect constateerden op essentieële thrombopenische purpura.

Bovendien wordt de purpura variolosa door sommigen opgevat als een overgevoeligheidsreactie. Deze mogelijk cellulair gelocaliseerde allergie zou door corticotrophine gunstig beinvloed kunnen worden (Thorn, 1950).

In overleg met de collegae Tausk en Everse werd hierna besloten om onder zeer nauwkeurige contrôle ook enkele patienten met een dicht exantheem met corticotrophine te behandelen in de hoop hiermee de gevreesde littekenvorming te kunnen verminderen en de algemene toestand tijdens de ziekte te kunnen verbeteren. Er werd sterk gelet op de mogelijkheid van al of niet gemaskeerde secundaire infecties, waarvan het optreden zoveel mogelijk verhinderd werd door de gelijktijdige toediening van chlooramphenicol.

Contrôle van de met corticotrophine behandelde patienten.

Het corticotrophine werd toegediend onder de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen zoals: beperking van de natriumtoevoer, dagelijkse contrôle van de bloeddruk, dagelijkse meting van de hoeveelheid per 24 uur uitgescheiden urine, dagelijks onderzoek van de urine op glucose en eiwit, zo nodig ook op aceton en sediment, dagelijkse telling van het aantal eosinophiele leucocyten per mm^3 bloed.

Bij de eerste patienten was contrôle van het mineralenspectrum niet verricht, daar deze onderzoekingen buiten „Buitenzorg" verricht moesten worden en de vaccinatietoestand van het personeel in het chemisch laboratorium nog onvoldoende was. Toen deze voldoende geacht werd, was nog slechts één patient met corticotrophine onder behandeling. Deze

had echter een dermate sterk confluerend exantheem, dat venapunctie en dus ook bloedonderzoek niet mogelijk waren.

De dosering.

De dosering bedroeg 60 — 70 E per 24 uur, verdeeld over 5 intramusculaire injecties. Indien zich ongewenste bijwerkingen voordeden werd de dosering verminderd.

De met corticotrophine behandelde patienten.

Er zijn in totaal 4 patienten met het hormoon behandeld. De eerste patient was Dhr. O., oud 27 jaar, die leed aan purpura variolosa (zie ziektegeschiedenis VII). Hij heeft in totaal 1 injectie van 10 eenheden corticotrophine gehad, op 12 Mei, 13 uur na de opneming, Hij was toen reeds in een hopeloze toestand en stierf 2 uur later. Het is zeer onwaarschijnlijk, dat deze injectie nog van invloed geweest is op het stormachtige ziektebeloop.

Ziektegeschiedenis III, (zie ook figuur 15).

De tweede patient was Dhr. K[1], oud 57 jaar, die als klein kind gevaccineerd werd en op 2 Mei werd gerevaccineerd, omdat zijn zoon op 1 Mei met pokken was opgenomen. Hij werd ziek op 7 Mei met koorts, hoofdpijn en loom gevoel in de ledematen. Op 10 Mei kreeg hij pokkeneffloresccenties, die bij de opneming op 12 Mei in een papulo-vesiculeus stadium verkeerden. Na de opneming werd onmiddellijk de behandeling met chlooramphenicol ingezet.

De kweek uit de vesikelinhoud d.d. 15 Mei was positief op variolavirus. De efflorescenties waren bij deze patient wel erg dicht gezaaid en op 16 Mei confluëerden zij in het gezicht, dat een oedemateuse zwelling vertoonde.

Op 16 Mei werd begonnen met de behandeling met corticotrophine. De vesikels werden niet groter dan 4 mm en bleven meestal zelfs kleiner. Op 18 Mei was de patient in het pustuleuse stadium en op 21 Mei begonnen de vesikels in te drogen, zodat het exantheem op 27 Mei in het crusteuse stadium verkeerde met uitzondering van dat op de handen en voeten, dat uit talrijke weke vesikels van 2 tot 3 mm doorsnede bestond, met een grijs bruine inhoud. Dat deze pustels week aanvoelden was in tegenstelling tot de bevindingen bij de meeste andere patienten; daar bleven ze bijna steeds vrij vast aanvoelen, ondanks een wat ingezonken centrum en bleven zij deze consistentie houden, totdat zij tot

crustae geworden waren. Het dak van de pustels op de handen en voeten van deze patient was sterk gerimpeld, hetgeen wij bij de andere patienten ook slechts zelden zagen. Op 7 Juni werd uit enkele pustels van de handpalm variolavirus gekweekt (Prof. J. D. Verlinde). De meeste van deze pustels droogden tenslotte in, maar de diep gelegen vesikels in de handpalmen, volaire zijde van de vingers, voetzolen en voetranden niet. Zij werden na 9 Juni uitgeknipt.

Patient maakte bij de opneming een zwaar zieke indruk, hoewel hij zich zelf niet erg ziek voelde. Nadat de behandeling met corticotrophine begonnen was, verbeterde de algemene toestand aanmerkelijk.

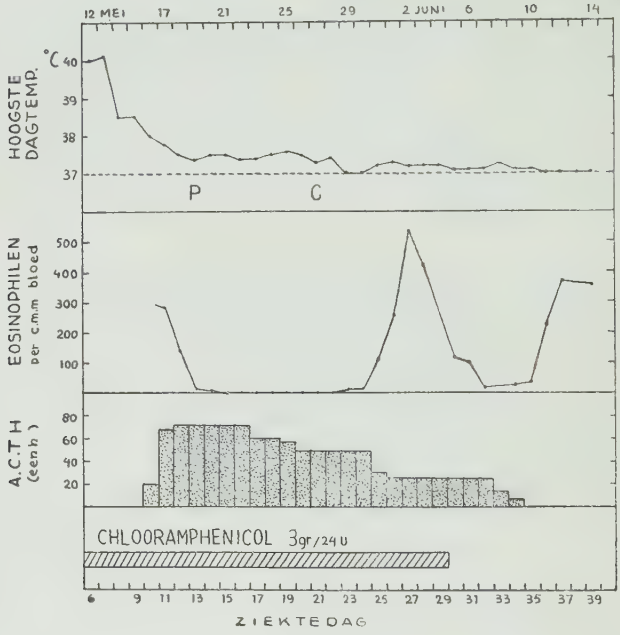


Fig. 15.

Ziektebeloop en therapie bij Dhr. K1.
P: pustuleuse stadium.
C: beginnende korstvorming.

Patient had bij de opneming een bloeddruk van 160/105 mm Hg; deze steeg tijdens de behandeling met corticotrophine tot maximaal 180/120 mm Hg en was bij het ontslag weer tot 150/105 mm Hg gedaald. Op 22 Mei bleek de urine, die steeds normaal geweest was, Fehling's proefvocht te reduceren. Daarom werd de dosis corticotrophine verminderd totdat de urine na 30 Mei geen reductie meer gaf.

Tijdens de bedrust vertoonde patient behalve in het gezicht geen oedeem.

Bij mobilisatie op 27 Mei bleek hij, na op geweest te zijn, een malleolair oedeem te hebben, dat met de dag geringer werd en binnen één week verdween.

Op 14 Juni kon patient in een goede algemene conditie ontslagen worden. Hij had als rest van de efflorescenties kleine, gepigmenteerde vlekjes van 3 tot 4 mm doorsnede met een licht atrophisch, bijna niet ingezonken centrum. Deze pigmentatie bleekte vrij spoedig op en 2 maanden na het ontslag waren er in het gelaat en elders bijna geen sporen van de doorgemaakte pokken meer zichtbaar.

Toen wij het beloop van de corticotrophinebehandeling bij patient K^1 gedurende enkele dagen hadden vervolgd en geen ongunstige invloed op het ziektebeloop geconstateerd hadden, zijn wij op 21 Mei begonnen met de toediening van het hormoon aan patient X..

Ziektegeschiedenis IV (zie ook fig. 16):

Patient X was 16 jaar oud. Hij was ongevaccineerd. Als bezorger bij een wasserij had hij op 25 April was opgehaald bij een patient, die sedert 12 April leed aan een ziekte, die op 30 April pokken bleek te zijn.

Op 7 Mei werd hij 's middags plotseling ziek met een gevoel van algemene malaise, hoofdpijn en duizeligheid; hij voelde zich koortsig, vooral de volgende dag, waarop hij een paar maal gebraakt had.

Op 9 Mei kreeg hij een papuleus exantheem, waarmee hij dezelfde dag werd opgenomen. Dadelijk werd begonnen met de behandeling met chlooramphenicol 3 gram per 24 uur. Het exantheem, dat vrij dicht gezaaid was, vooral in het gezicht, waar het confluëerde, ontwikkelde zich tot typische pokken-efflorescenties, waaruit op 11 Mei door Prof. R. Gispen variolavirus gekweekt werd.

Toen op 21 Mei met de corticotrophinebehandeling begonnen werd, begonnen de efflorescenties, die op 19 Mei volledig in het pustuleuse stadium verkeerden, in het crusteuse stadium te komen, vooral in het gelaat.

Op 27 Mei waren alle efflorescenties in crustae overgegaan, behalve op de handruggen en voetruggen, waar ze rimpelige, platte, geelbruin gekleurde vesikels waren, waarvan het dak in de dalen van de rimpels tot op de bodem kwam.

Op 5 Juni waren ook deze vesikels tot crustae geworden, die dunner waren dan gewoonlijk.

In het gezicht waren de crustae aan de onderzijde wat uitgehold,

zodat er na het afvallen hiervan een centrale verhevenheid achterbleef, die bestond uit hoornige schilfers, een wat oneffen litteken achterlatend. Op de overige lichaamsdelen waren de littekens, die na het afvallen van de korsten achterbleven, vlakker en gladder.

Op 9 Juni waren alle crustae afgevallen, behalve die van de voetzolen, die, zoals bij zoveel patienten, moesten worden uitgeknipt.

Op 26 Mei werd de dosering van de corticotrophine verminderd, omdat de urine bleek te reduceren. Op 27 Mei was de reductie reeds verdwenen en zij bleef hierna bij het dagelijkse urine-onderzoek ontbreken.

De bloeddruk, die eerst 130/90 mm Hg bedroeg, liep spoedig op tot

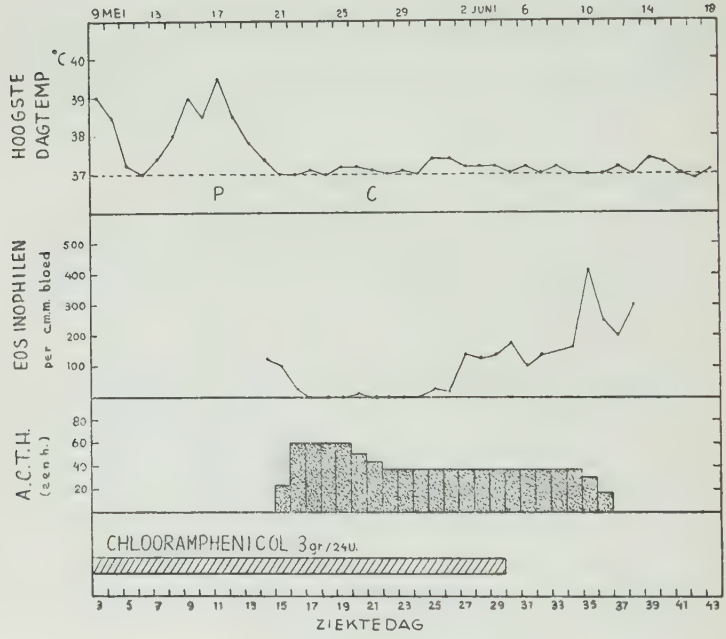


Fig. 16.

Ziektebeloop en therapie bij Dhr. X.
P: pustuleuse stadium.
C: beginnende korstvorming,

170/120 mm Hg, daalde de laatste week tot 160/120 mm Hg..

Op 18 Juni werd patient in een goede conditie met een bloedruk van 150/105 mm Hg ontslagen.

Bij contrôle enkele maanden na het ontslag was de bloeddruk weer normaal en viel de littekenvorming ook in het gezicht erg mee. Een jaar na het ontslag was de littekenvorming opvallend gering.

De vierde patient, die met corticotrophine behandeld werd was Mej. Fa..

Ziektegeschiedenis V (zie ook figuur 17):

Mej. Fa. was 18 jaar oud en was nog nooit gevaccineerd. Zij had in haar jeugd vooral gesukkeld met asthma, maar na haar 7de jaar had zij

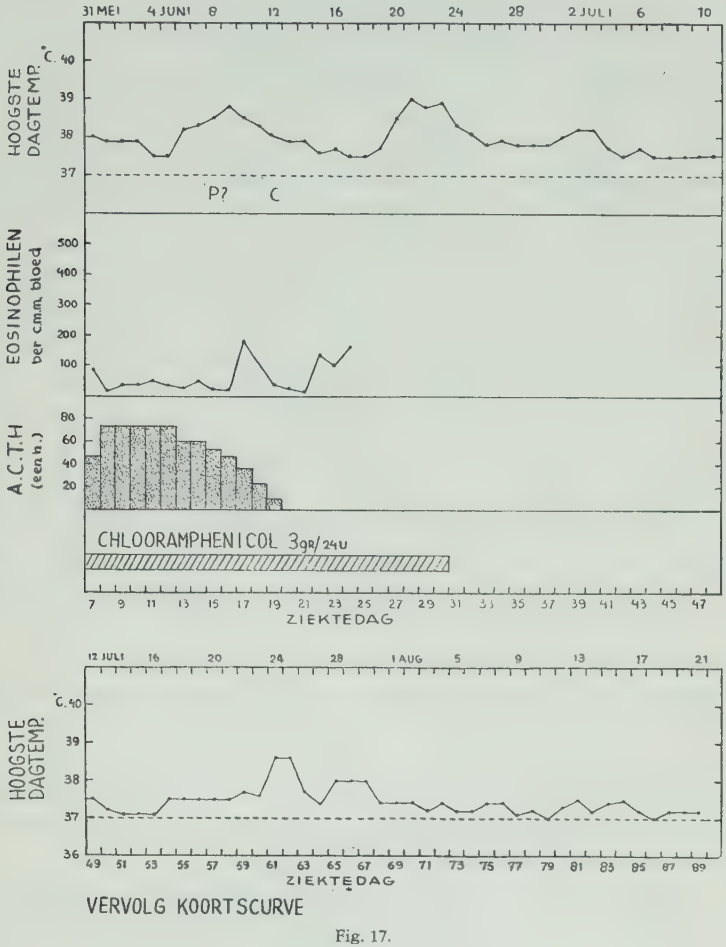


Fig. 17.

Ziektebeloop en therapie bij Mej. Fa.
P?: ongeveer pustuleuse stadium.
C : beginnende korstvorming.

hiervan geen last meer gehad.

Het is nooit duidelijk geworden hoe en door wie zij besmet is.

Op 25 Mei werd zij 's middags ziek met koorts, algemene malaise, pijn in de rug. Op 26 Mei voelde zij zich weer wat opgeknapt en is zij

naar haar werk op een confectie-atelier gegaan; zij moest echter naar huis terugkeren, omdat zij zich koortsig en te ziek voelde. Op 28 Mei kreeg zij een papuleus exantheem; er was hieraan geen „rash" voorafgegaan.

Op 31 Mei werd zij opgenomen, juist op de dag, dat het 14 dagen geleden was, dat er voor het laatst een patient met pokken was ontdekt.

Bij de opneming waren de effloresccnties in het papuleus-vesiculeuse stadium; zij waren wel buitengewoon dicht gezaaid, zo dicht als we het nog bij geen enkele patient hadden geconstateerd. Vooral op de rug was het duidelijk, dat er naast grote vesikels kleine vesikels aanwezig waren, die echter in hetzelfde stadium verkeerden als de grotere („pseudo-cropping"). Er waren gelukkig geen tekenen van haemorrhagische diathese. Dichtheid van het exantheem deed het ergste vrezen, zowel voor het leven als voor het uiterlijk dat zij zou hebben, als zij de ziekte mocht overleven. Wij waren daarom na de opneming dadelijk begonnen om haar naast chlooramphenicol ook corticotrophine te geven.

Rekenen wij de patient met purpura variolosa niet mee, dan waren wij met de laatste behandeling vroeger begonnen dan bij de andere patienten, wij hoopten zodoende een zo groot mogelijke invloed op het ziektebeloop te kunnen uitoefenen.

Behalve een exantheem was er ook een vrij dicht gezaaid enantheem in de mond en vooral op het weke gehemelte, gehemeltebogen, tonsillen en pharynx en er waren ook enkele efflorescenties op de tong. Op de mediale zijde van de rechter conjunctiva bulbi was er een efflorescentie, die reikte tot aan de limbus corneae.

De vesikels, die zich ontwikkelden, waren behalve talrijk ook groot; het grootste waren zij op de armen, waar zij vaak een doorsnede van 1 cm bereikten. Zij conflueerden al spoedig in het gezicht, op de armen, handen en ook op andere plaatsen. Er was oedeem in het gezicht, aan de extremiteiten, vooral in de handen; dit was een verschijnsel, dat wij bijna bij alle patienten waarnamen op plaatsen waar de vesikels confluecrden. (Zie fig. 7 t/m 11).

De vesikels waren opvallend week en opvallend vochtrijk. Zij conflueerden vooral op de armen tot grote bullae, die een onregelmatige polycyclische begrenzing hadden en tot 5 à 6 cm in doorsnede waren. Dit bereikte zijn hoogtepunt op 8 Juni, toen er in het gezicht al enige neiging tot indroging was, maar de efflorescenties elders in het pustuleuse stadium verkeerden. Op deze dag gingen de blaren lekken. Toen werd ook de inhoud uit enkele blazen gepuncteerd en naar Prof. J. D. Verlinde opgestuurd voor kweek op virus en bacteriën. De bacteriekweek was negatief, die op pokken positief. Chemisch bloedonder-

zoek was in dit stadium onmogelijk, omdat venapunctie was uitgesloten. Het vocht uit de vesikels is op 8 Juni wel chemisch onderzocht: het calciumgehalte was 9.6 mgr%, het natriumgehalte 410 mgr% en het kaliumgehalte 36 mgr%.

Het was ons tot op 5 Juni nog gelukt om de bloeddruk op te nemen. Deze bedroeg toen 140/95 mm Hg. De volgende dag was het practisch onmogelijk, doordat de drukkende manchet de patient erge pijn veroorzaakte; wij meenden echter dat de systolische druk op die dag 170 mm Hg was. Na 6 Juni was het voorlopig niet meer mogelijk de bloeddruk op te meten.

Omdat wij meenden geen gunstige invloed van het corticotrophine op het ziektebeloop te kunnen constateren en er mogelijk zelfs een ongunstige invloed was, terwijl het bovendien onmogelijk geworden was om de contrôle van deze patiente naar behoren uit te oefenen, besloten wij op 8 Juni om de toediening van dit geneesmiddel trapsgewijze te verminderen om zo spoedig mogelijk te staken.

Patiente bleef hierna grote hoeveelheden sereus vocht verliezen, hoewel op 13 Juni de efflorescenties in het gezicht goed aan het indrogen waren.

Na 15 Juni begonnen behalve in het gezicht en hals, overal de daken van de vesikels en blazen los te laten, ook op de rug, waar de vesikels reeds ver waren ingedroogd en er reeds dunne crustae waren. Er bleven zeer talrijke huiddefecten achter, die niet of slechts gedeeltelijk geepithelialiseerd waren, onregelmatig van vorm en vaak plm. 4 cm in doorsnede. Deze defecten, die tezamen een groot deel van het huidoppervlak uitmaakten (waarschijnlijk wel $^2/_3$ deel) bleven grote hoeveelheden sereus vocht afscheiden. Zij werden vanaf 15 Juni verbonden met „Optulle"gaas (dit is steriel, grofmazig gaas, dat geimpregneerd is met steriele perubalsum). Er trad geen secundaire infectie op en de algemene conditie bleef vooruit gaan, totdat patiente op 21 Juni in een shock geraakte, waarschijnlijk als gevolg van het grote vocht- en eiwitverlies. Deze shock verdween spoedig, nadat intrasternaal 500 cc plasma was toegediend.

Na 15 Juni was de temperatuur, die na het pustuleuse stadium langzamerhand normaal geworden was, weer langzamerhand tot om de 39 °C gestegen op 21, 22 en 23 Juni. Daarna daalde de temperatuur weer en bleef na 26 Juni op een subfebriel niveau tot 7 Juli.

Op 24 Juni werd de toediening van chlooramphenicol gestaakt, omdat patiente ondanks de toediening van extra vitamine B_2 en nicotinezuuramide pijn in de tong kreeg.

Op 24 Juni waren gezicht, bovenarmen en romp practisch geheel

genezen. De elders nog aanwezige huiddefecten gingen langzamerhand korsten vormen en genazen daarna. Op 23 Juni ontwikkelde zich op de linker voetrug en linker handrug een bulla van 2 à 3 cm bijna zonder reactie van de omgevende huid. Zij hadden ongeveer het aspect van een brandblaar. Helaas is hieruit niet gekweekt. Na enkele dagen droogden ze weer in.

De vesikel op het R. oog was al lang tot een ulcus geworden, dat al bijna genezen scheen, maar op 27 Juni ging patiente klagen over pijn in het linker oog en er was een duidelijke pericorneale en conjunctivale injectie. De oogarts, C. H. Kuit, vond, dat er in het mediale onderste quadrant van de cornea een cirkelronde nebula was van ongeveer 2 tot 3 mm doorsnede, vermoedelijk toch wel als restant van een vesikel in het epitheel. Deze genas vlot na indruppeling met atropine en applicatie van penicillinezalf.

Op de onderbenen bleven nog enkele crustae achter met hieronder een kleine hoeveelheid purulent vocht. Om de crustae los te weken werd eerst boorwater gebruikt, later penicillinezalf gedurende een paar dagen, waarmee op 19 Juli gestaakt werd.

Op 21 Juli trad er een gegeneraliseerde dermatitis op, die erythemato-squameus, iets papulo-vesiculeus was en die vooral optrad ter plaatse van het resterytheem van de variola. Patiente werd hiervoor behandeld door de in consult geroepen huidarts, Dr M. E. Westerhof. Mogelijk is deze dermatitis ontstaan als een overgevoeligheid voor penicillinezalf, maar zeker is dit niet, omdat na de genezing de lapjesproef negatief was voor penicillinezalf. Tegelijk met deze dermatitis steeg de temperatuur, die 2 weken normaal geweest was, tot hoogstens 38.5 °C, daalde geleidelijk en was na 1 Augustus steeds normaal.

Op 2 Augustus werd patiente niet meer contagieus beschouwd en na een reinigingsbad elders in het ziekenhuis opgenomen, waaruit zij op 19 Augustus met een genezen huid ontslagen kon worden. Haar hoofdhaar was toen totaal uitgevallen. In de huid waren talrijke littekens, vooral in het gezicht, waar de huid bestond uit confluerende littekenplekjes.

Bij contrôle 6 maanden later was de haardos totaal hersteld en waren de littekens, hoewel duidelijk vooral in het gezicht, veel minder uitgesproken, dan wij verwacht hadden.

Discussie:

De behandeling van de patient met purpura variolosa met corticotrophine is erg kort geweest. Daardoor zijn hieruit geen conclusies te trekken, temeer daar de man, toen deze behandeling werd ingezet, reeds in een desolate toestand verkeerde.

Wat de 3 overige patienten betreft: de dosering was hoger dan door Hijmans (1952) wordt aangegeven, maar hij was van dezelfde grootte-orde als bij Whitelaw (1950-1951), van Hal (1951), Hijmans en Muller (1951) en zeker niet lager dan de doseringen, die thans bij de behandeling van acuut rheuma door velen gebruikt wordt (zie b.v. Kelley, 1951).

De tijdelijke glucosurie en bloeddrukverhoging zijn waarschijnlijk het gevolg van de betrekkelijk hoge dosering.

Over het effect op de virusziekte zelf kan het volgende worden opgemerkt. Bij patienten K1 en Fa. werd variolavirus gekweekt na 20 en 8 dagen corticotrophinetherapie en minstens even langdurige chlooramphenicoltherapie.

Wij hadden de indruk bij patienten K1 en O., dat de indroging van de vesikels, vooral die op de handen en voeten, trager verliep dan bij andere patienten. Dat de laesies groot en vochtrijk kunnen zijn en tot bullae kunnen samenvloeien en het dak kan verdwijnen, voordat het weefseldefect genezen is, kan zich ook bij onbehandelde patienten voordoen, zie Ricketts en Byles (1908) en Dixon (1951).

Een verminderde neiging tot oedeem in het wondgebied zagen wij bij onze patienten zeker niet. Dat de littekenvorming meeviel zagen we niet alleen bij de patienten Fa., K1 en O., doch ook bij patienten, die alleen met antibiotica en ook bij patienten, die niet behandeld zijn. De onbehandelde patienten waren echter allen in hun jeugd gevaccineerd.

Uit de behandeling van een zo klein aantal patienten kan men geen conclusies trekken, zeker niet als het de behandeling betreft met een zo moeilijk op zijn werking te beoordelen middel als het corticotrophine.

Wij kunnen niet meer geven dan een indruk en die is, dat het corticotrophine de neiging tot oedeem in het wondgebied niet verminderde, eerder zelfs het tegendeel, dat de littekenvorming bij de met dit middel behandelde patienten misschien iets minder was dan bij de andere patienten en dat wij overigens weinig invloed op het ziektebeloop meenden te kunnen constateren, tenzij bij patiente Fa., wier ernstige ziektebeeld echter zeker niet zonder meer op rekening van de corticotrophinetoediening kan geschreven worden.

Ook na 1951 verschenen diverse publicaties over behandeling van

thrombopenische purpura met corticotrophine en cortison (zie b.v. Virkunen, 1952, Leading Article, 1953). Over toestanden zoals purpura variolosa wordt hierin niets vermeld.

Doordat het corticotrophine pas in een laat stadium aan de patient met purpura variolosa gegeven kon worden, zijn wij helaas niet in staat geweest om de werking ervan op deze hopeloze ziektevorm na te gaan. Een nader onderzoek hieromtrent is zeker gewettigd.

Soulage en Laurent (1952) berichtten over gunstige invloed van corticotrophine op haemorrhagische confluerende variola.

HOOFDSTUK VII

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN EN BEVINDINGEN BIJ OBDUCTIE VAN DE OVERLEDEN PATIENTEN

§ 1. Patiente met obstruerende bronchitis variolosa.

Ziektegeschiedenis VI:

Mevr. M., oud 70 jaar was als klein kind gevaccineerd. Zij had zich steeds over een goede gezondheid verheugd, totdat zij op 2 Mei ziek werd met hoge koorts, zware malaise, sufheid, pijnen in de ledematen en in het hoofd en nausea. Op 5 Mei kreeg zij een papuleus exantheem, dat, toen zij op 7 Mei werd opgenomen vesiculeus begon te worden. De temperatuur, die aanvankelijk opliep tot 39 — 40 °C, daalde op 9 Mei tot een subfebriel niveau.

De vesikels waren zo talrijk, dat zij op veel plaatsen conflueerden; zij toonden weinig neiging tot indroging ondanks het feit, dat ze weinig vochtrijk waren.

Patiente, die een bloeddruk had van 230/120 mm Hg. en een emphysema pulmonum, ging steeds meer hoesten en steeds meer last krijge van het wel zeer uitgebreide enantheem in de mond-keelholte, dat een vuil, bruinig beslag ging vormen op de tong, wang en keel. Op 16 Mei kon het grootste deel van deze membranen verwijderd worden tegelijk met een zeer taai, sterk adhaerent en cohaerent grijsbruin slijm, dat, met vaak zeer benauwde hoestbuien naar boven kwam en dat patiente niet kon uithoesten. Na reiniging van de mond moest men bij de benauwde hoestbuien steeds op wacht staan om met pincetten en stukken gaas dit zeer taaie slijm op te vangen, dat patiente niet verder uithoesten dan tot de keel. Op deze manier kon echter een grote hoeveelheid slijm verwijderd worden en patiente begon weer aardig op te knappen. (Reeds door Sydenham (1641) werd dit ziektebeeld beschreven; zie: van der Kley (1929)). Op de avond van 17 Mei werd ze erger benauwd, polsfrequentie steeg tot 130, de bloeddruk daalde tot 180/110 mm Hg, de benauwdheid werd na enkele hoestbuien minder. Het ademhalingsgeruis was zwak, maar dit was tevoren ook zo. Zij ging in een redelijke toestand de nacht in. Op de ochtend van 18 Mei ging de toestand plotseling achteruit en zij overleed spoedig hierna. Zij had toen nog een zeer dicht gezaaid exantheem, dat sterk conflueerde in het ge-

zicht en ook op andere plaatsen, vooral op de handen, onderarmen, voeten en lateraal op de rug. In het gezicht en op handen en voeten waren de vesikels practisch geheel ingedroogd. Op de overige plaatsen bestond het exantheem uit vlakke vesikels van 5 — 6 mm doorsnede; zij waren centraal ingedeukt en ingedroogd. Door de vrij smalle rode hof rond de vesikels was er een duidelijke cocarde, die van buiten naar binnen de kleuren rood-wit-beigeblauw toonde.

Het is niet geheel duidelijk hoe patiente, die met haar familie een vrij eenzelvig leven leidde, is geinfecteerd. Zij woonde wel in de buurt waar vrij veel mensen aan de ziekte geleden hadden.

Obductie:

Bij de obductie, die 14 uur na de dood door Dr B. J. C. den Hartog verricht werd, werd bij macroscopisch onderzoek behalve de reeds beschreven huidafwijkingen, het volgende gevonden:

Er waren erosies van de tong. Uit de larynx hing een dikke streng van zeer taai, bloederig, zeer moeilijk te verwijderen slijm. Dit bleek de trachea en een groot deel van de rechter en linker bronchiaalboom op te vullen. Na het verwijderen van het slijm, bleek het slijmvlies van de trachea en de hoofdbronchi diverse zweertjes te bevatten. Het waren pokpuisten, waarvan het dak verdwenen was, bij sommige was er nog een randje van het dak aanwezig. De rest van het slijmvlies was zeer troebel.

In de oesophagus waren er diverse pokpuisten; ook hiervan was het dak voor het grootste deel verdwenen.

De overige organen leverden behalve een matige hypertrophie van de linkerkamer van het hart, een iets te grote scheurbaarheid van de hartspier en een lichte arteriosclereosis renum geen bijzondere afwijkingen op, met name werden in de hersenen geen grove afwijkingen gezien.

Microscopisch onderzoek:

De erosies van de tong hadden geen kenmerken van pokpuisten, in het oppervlak waren er erosies met necrotische massa's waarin monilia talrijk woekerde. Ook tussen de levende cellen waren deze micro-organismen ingedrongen (zie fig. 18).

De huidpokken hadden alle typische kenmerken van pokken in het pustuleuse stadium (zie fig. 19 en 20). Er bestond necrose van de smeerklieren; de necrose was omgeven door een demarcatiezoom van ontstekingscellen (zie B r a s, 1950 en fig. 21 en 22).

De bouw van de oesophaguspokken was in principe dezelfde als die

van de huid. Evenals in de huid was er onder het gelaedeerde epitheel een zwelling van het vaatendotheel en een toename van perivasculaire histiocyten. Behalve het ontbreken van het dak was er nog een verschil met een huidpok; in het necrotische epitheel bestond een soms belangrijke invasie van monilia. (zie fig. 23.)

In het longweefsel bestond hyperaemie, maar er was geen pneumonie te vinden; ook werden er geen coccen gevonden. Het epitheel van de trachea en hoofdbronchi toonde op vele plaatsen regressieve veranderingen, die zeker niet alleen te wijten waren aan het feit, dat de obductie pas 14 uur na de dood kon plaatsvinden en dat de overigens zorgvuldig behandelde en onmiddelijk gefixeerde trachea en bronchi eerst waren open geknipt en de losliggende slijmprop was verwijderd. Het epitheel bleek op de onderzochte plaatsen meerlagig te zijn. Bekercellen en trilhaarcellen waren niet aanwezig. Ter plaatse van de macroscopisch zichtbare laesies was het epitheel vaak verdwenen met inbegrip van de basale laag, zodat de basale membraan vrij kwam te liggen. (fig. 24). Het in het gebied van de laesies nog aanwezige epitheel vertoonde vaak necrose in het basale deel, terwijl het bovenliggende deel wel regressieve veranderingen toonde, maar nog geen necrose. Op diverse coupes, die gemaakt waren door andere gebieden dan die van de macroscopisch zichtbare laesies, was een plaatselijke necrose van de basale cellagen te zien met hierin infiltratie van leucocyten (zie fig. 25 en 26). Deze necrose ging vaak gepaard met holtevorming (zie fig. 27). In de bovenliggende en omgevende cellen van het epitheel was soms een afronding van het celprotoplasma met pycnose van de kernen en bovendien enkele kerndelingsfiguren te zien. Enkele epitheelcellen waren afgerond en opgezwollen, hadden een intensief gekleurd protoplasma en een excentrische afgeplatte kern. Ook was er op enkele plaatsen een reuscelvorming van de epitheelcellen. In de tunica propria was een infiltratie van leucocyten (vooral mononucleaire), hyperaemie en vorming van hyalinethrombi in de dicht onder het epitheel gelegen capillairen. In de bronchuslaesies waren bij microscopisch onderzoek geen micro-organismen te vinden, ook geen monilia.

De overige organen met name ook het hart en de hersenen toonden geen bijzondere afwijkingen.

Discussie:

Hoewel bronchitis bij pokken vaak voorkomt (zie b.v. Jochmann (1924) is een obstruerende bronchitis zoals bij deze patiente blijkbaar een grote zeldzaamheid.

De microscopische afwijkingen van trachea en bronchi zijn in de literatuur weinig beschreven (zie Bras, 1950).

Helaas kon bij het pathologisch-anatomisch onderzoek niet voldaan worden aan de beste voorwaarden, die voor het verkrijgen van mooie beelden vereist zijn (zie Straub en Mulder, 1948). Toch kan geconcludeerd worden, dat de afwijkingen in het epitheel van trachea en grote bronchi het sterkste aanwezig waren in de basale laag van het epitheel, waarin vaak necrose was, al dan niet gepaard gaande met holtevorming en dat, indien het epitheel verdween, de begrenzing naar het lumen door de basale membraan gevormd werd. De meerlagigheid van het epitheel moet verklaard worden door deling van de cellen, die niet of in geringe mate door het virus waren aangetast.

Over het voorkomen van monilia in tong en oesophagus en over het ontbreken van pneumonie is onder hoofdstuk therapie reeds geschreven.

§ 2. Patient met purpura variolosa.

Ziektegeschiedenis VII:

Dhr. O., oud 27 jaar, was een krachtig gebouwde man, die als kind gevaccineerd zou zijn, maar die ook bij nauwkeurige inspectie geen littekens van deze vaccinatie toonde.

Hij was wegens verdenking van een licht vergrijp op 23 April 1951 in Tilburg gearresteerd en op 26 April werd hij naar het Huis van Bewaring te Breda overgebracht. Hij woonde hier in een straat waar veel patienten aan pokken geleden hebben; er is geen direct of indirect contact met een van deze patienten bekend. Te Breda kreeg hij op 6 Mei, dus na een incubatietijd van minstens 13 dagen, 's avonds koorts, hoofdpijn, pijn in de lendenstreek en in de ledematen. Toen hij op 7 Mei naar bed ging, voelde hij zich erg koortsig. Als medicament kreeg hij 4 gram cibazol per dag. De verschijnselen namen toe, de lendenpijn werd zeer hevig en op 10 Mei werd een roodheid opgemerkt op de huid van rug en buik, die patient toeschreef aan de warme kruik. Op 11 Mei voelde hij zich nog zieker, werd zijn urine bloederig en kreeg hij een rode verkleuring van het grootste deel van zijn huid, een „opgeblazen" gezicht en ook enkele kleine blaasjes in het gezicht en in de hals. In dit stadium werd de waarschijnlijkheidsdiagnose pokken gesteld en werd patient naar het infectiepaviljoen „Buitenzorg" in Tilburg overgebracht.

Bij opneming om 23 uur maakte patient, die goed bij zinnen was, de indruk zwaar ziek te zijn. De polsfrequentie was 108 per minuut, de

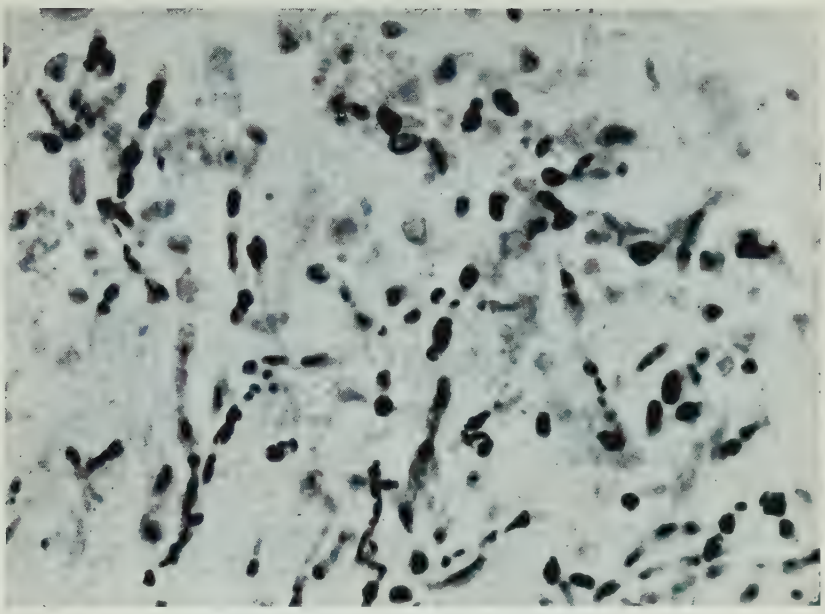


Fig. 18.
Tong. Gramkleuring. Vergr. 265 x.
In het necrotische epitheel bevindt zich een rijkelijke woekering van Monilia.

Fig. 19.
Huid. H.E.. Vergr. 67 x
Overzicht van een pokpuist. Het is duidelijk, dat de vesikel door meer of minder complete schotten in talrijke kleinere ruimten verdeeld is.

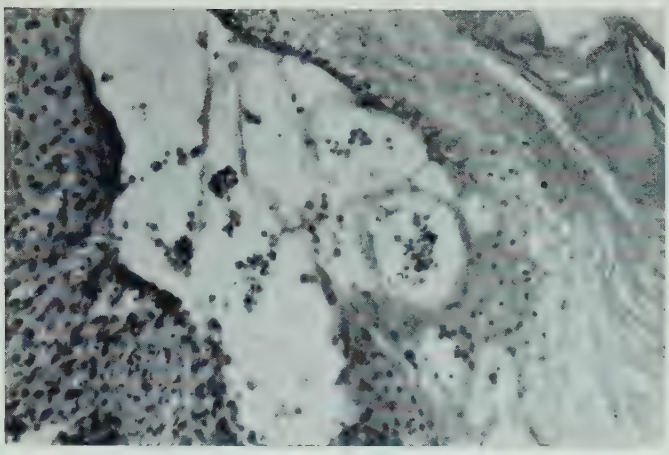


Fig. 20.
Huid. H.E.. Vergr. 45 x.
Pokpuist, echter andere, dan die van fig. 19. De hoornlaag bevindt zich rechts boven, de basale laag links onder. Bij deze grotere vergroting is weer duidelijk te zien, dat de schotten in de vesikel vaak incompleet zijn.

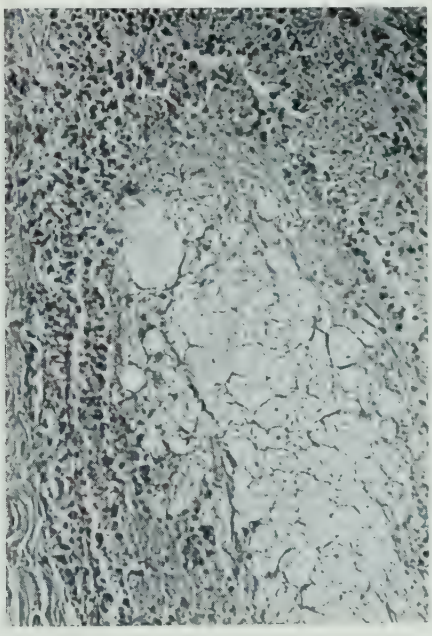


Fig. 21.
Smeerklier. H.E.. Vergr. 45 x.
Een necrotische smeerklier met ontstekingswal bij kleinere vergroting.

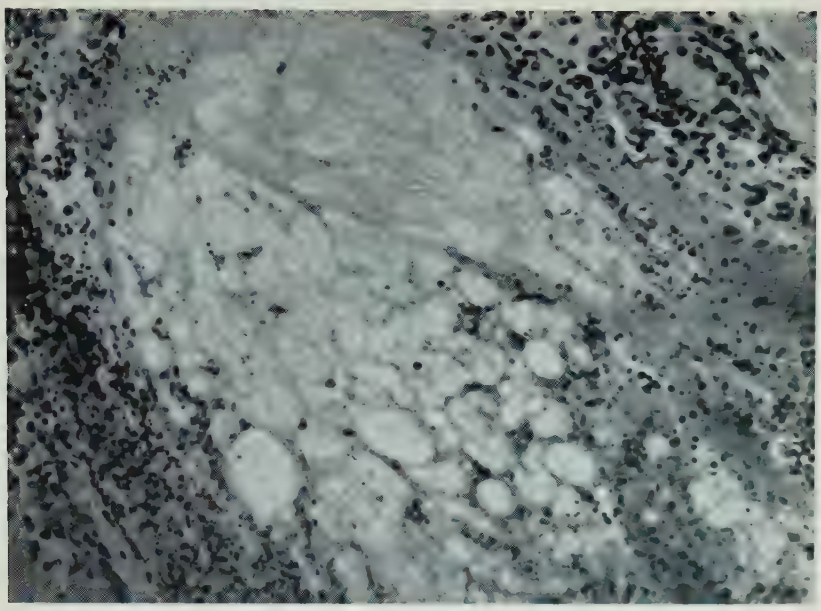


Fig. 22.
Smeerklier. H.E.. Vergr. 67 x.
Sterkere vergroting van een andere necrotische smeerklier met ontstekingsreactie in de omgeving.

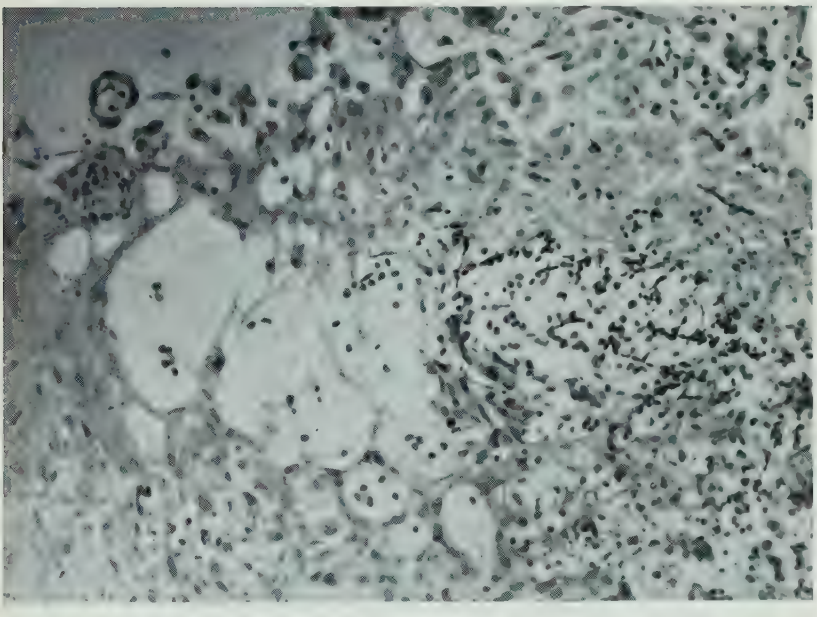


Fig. 23.
Slokdarm. Gramkleuring. Vergr. 67 x.
Vesikel in de slokdarm. Het lumen van de slokdarm is links boven. De bouw van de vesikel doet sterk aan die van de huid denken. In en om de vesikel is er vooral rechts een invasie door Monilia.

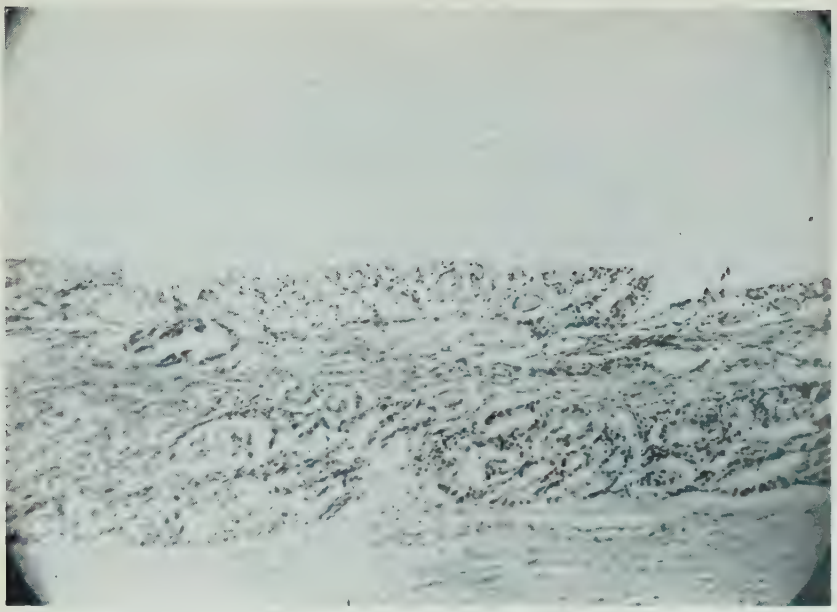


Fig. 24.
Hoofdbronchus. H.E.. Vergr. 67 x.
Centrum van een bronchuspok. Het epitheel is in zijn geheel verdwenen. De begrenzing naar het lumen wordt gevormd door de basale membraan. In de membrana propria zijn er hyaline thrombi in de capillairen.

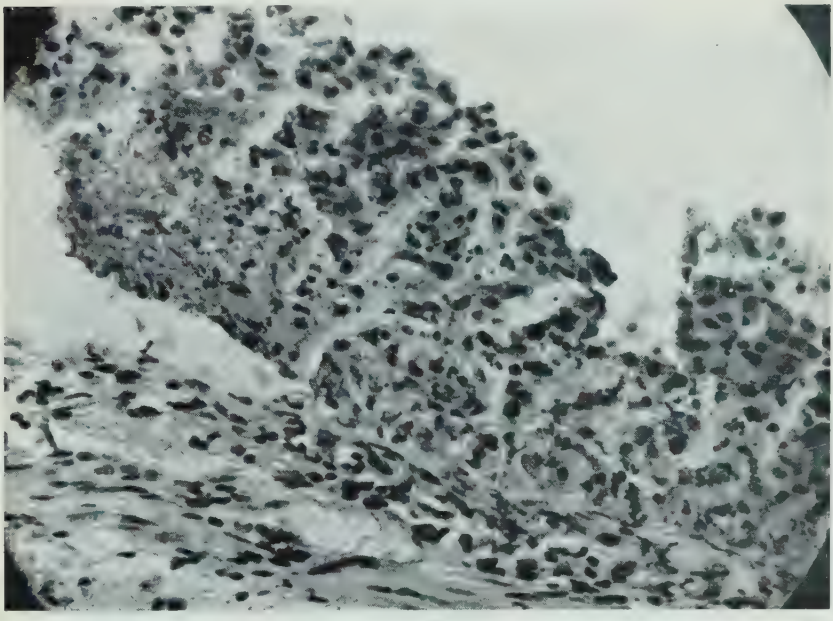


Fig. 25.
Hoofdbronchus. H.E.. Vergr. 265 x.
Bronchuspok. In het epitheel, dat meerlagig is, is er necrose in de basale cellagen. In de daarboven liggende cellen zijn regressieve veranderingen.

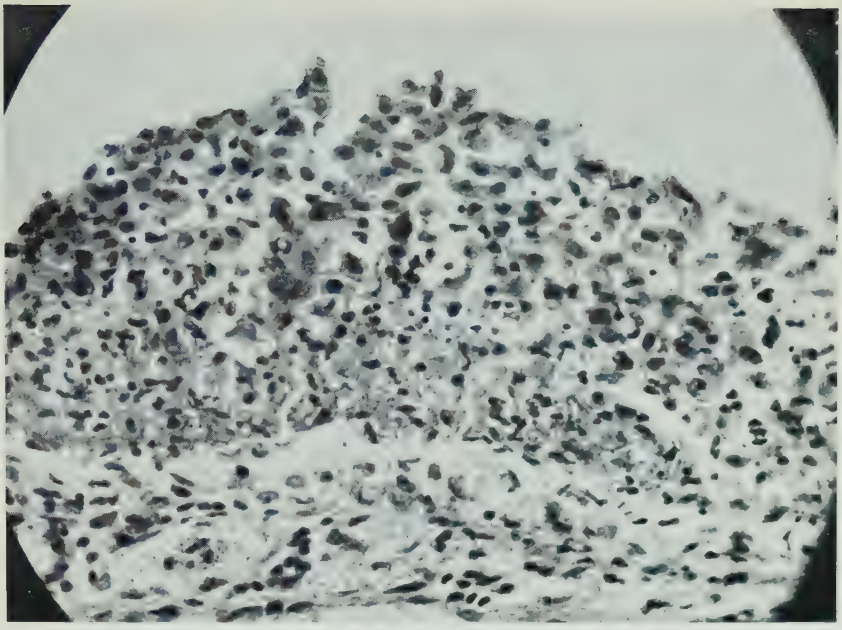


Fig. 26.
Hoofdbronchus. H.E.. Vergr. 265 x.
Bronchuspok. In de basale cellagen van het epitheel zijn necrose en infiltratie van leucocyten. In de hogerop liggende cellen, die los van elkaar zijn geraakt, zijn vrij vele kernloze protoplasmata aanwezig.

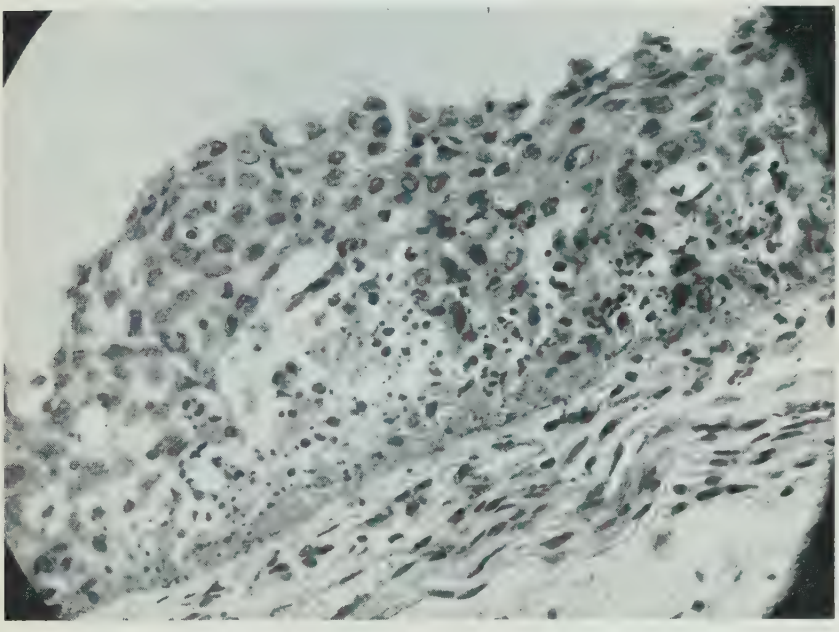
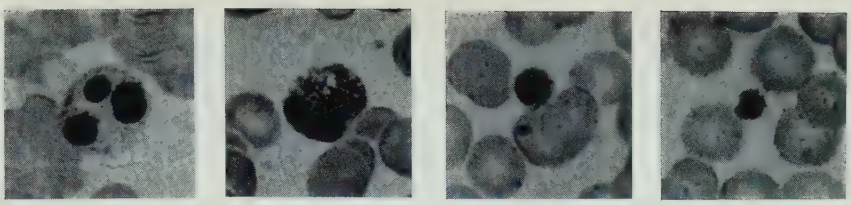


Fig. 27.
Hoofdbronchus. H.E.. Vergr. 265 x.
Het epitheel van de bronchus heeft vervloeiing met holtenvorming ; de holten bevatten vrij veel stukjes pycnotische kern en delen necrotisch protoplasma.



a b c d

Fig. 28.

Bloed van patient met purpura variolosa. May-Grünwald-Giemsa. Vergr. ± 1000 x.

a. Leucocyt met pycnotische kernlobben, die los van elkaar schijnen te liggen. Vacuolisatie van het protoplasma.
b. Leucocyt met pycnotische kernlobben, die excentrisch liggen. Sterke toxische korreling.
c. en d. Fragment van een leucocyt.

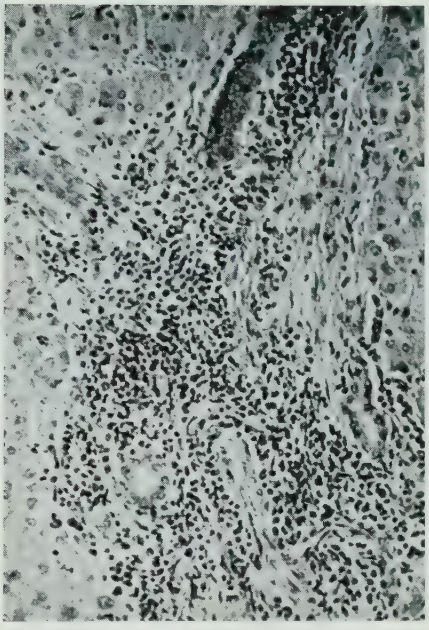


Fig. 29.

Lever. H.E.. Vergr. 45 x.

In filtraat met mononucleaire cellen in het periportale weefsel.

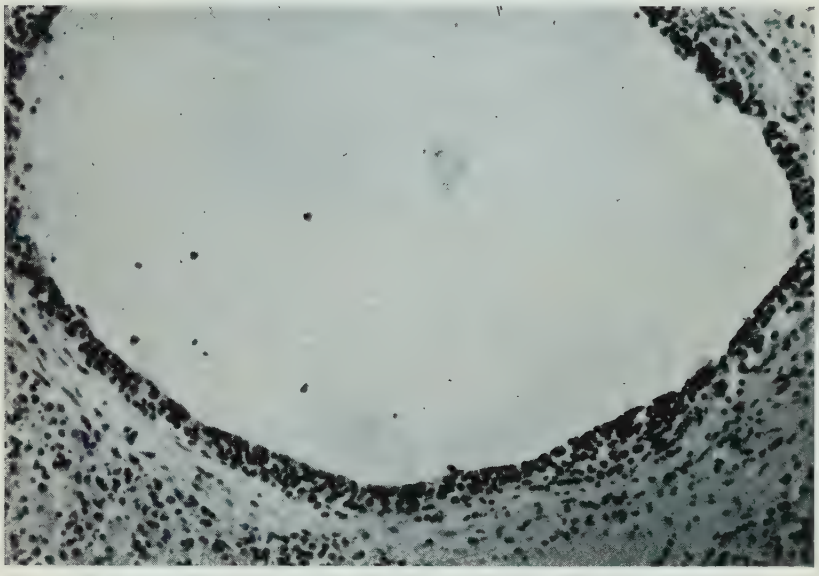


Fig. 30.
Milt. H.E.. Vergr. 67 x.
Infiltraat met mononucleaire cellen in een venawand.

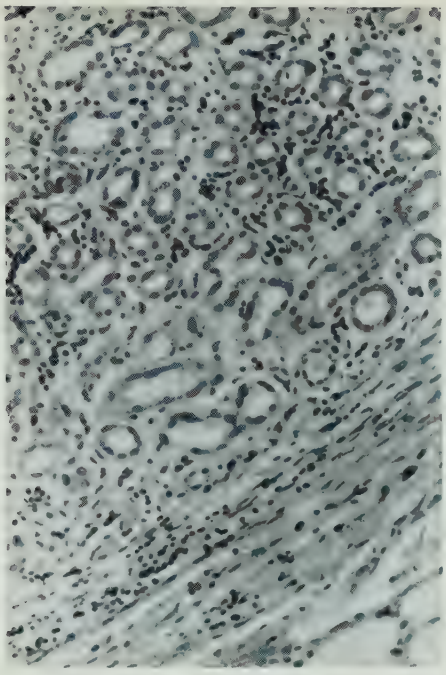


Fig. 31.
Nier. H.E.. Vergr. 45 x.
Infiltraat in mergpapil met mononucleaire cellen.

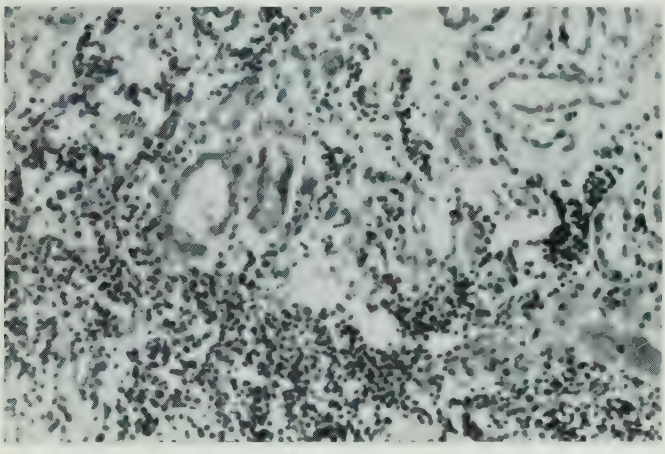


Fig. 32.
Nier. H.E.. Vergr. 45 x.
Infiltraat van nierpapil en pyelum. Het infiltraat is dicht en doet denken aan leucaemie.

bloeddruk 120/70 mm Hg, de ademfrequentie 40 per minuut, de lichaamstemperatuur 40 °C. Er was geen nekstijfheid. Het onderzoek van cor, pulmones en abdomen leverde geen afwijkingen op, de milt was niet palpabel. De reflexen waren normaal. Er waren uitgebreide haemorrhagiën in de conjunctivae. De huid van de gehele romp en de hals was vuurrood, deze kleur was het meest intensief in de huid van de onderbuik. Hier waren ook talrijke haemorrhagiën, vnl. petechiën, maar ook kleine sugillaties. Op de armen en de benen was er een vlekkig erytheem, terwijl hier ook talrijke petechiën en grotere bloedingen in de huid aanwezig waren. In het gezicht was er met uitzondering van de oren geen erytheem, de huidskleur was hier licht cyanotisch. Wel waren er een paar kleine harde vesikels, die waarschijnlijk een tussenstadium vormden tussen papels en vesikels. In de hals waren er een paar witte vesikeltjes van ongeveer ½ cm in doorsnede; in tegenstelling tot die van het gezicht waren zij erg vlak en week. De ongecentrifugeerde urine vertoonde bij microscopisch onderzoek zeer veel erythrocyten. Het bloedonderzoek gaf de volgende resultaten: Stollingstijd: 12 min.; bloedingstijd: enkele uren; Hb-gehalte: 78%; Er.: 3.570.000, leuc.: 5.700, thrombocyten: 11.000 per mm_3. Het bloeduitstrijkje gaf een zeer bont beeld te zien:

Myeloblasten (atypisch)	1½%
Eosinophielen	1 %
Staafkernigen	1 %
Segmentkernigen	1½%
Lymphocyten (meestal licht atypisch)	52 %
Sterk atypische lymphocyten, die vaak veel op monocyten geleken	32 %
Plasmacellen	2½%
Monocyten	7½%

Er waren veel elementen, die niet anders geduid kunnen worden dan als fragmenten van leucocyten, zij hadden het protoplasma van de granulocyt en bevatten een of meer kernlobben, die vaak pycnotisch waren (zie fig. 28*). Het aantal was 15½ per 100 leucocyten. Er waren vrij veel normoblasten, nl. 17 per 100 leucocyten. Sommige leucocyten bevatten lichaampjes van Döhle of vacuolen. Er waren er vrij veel door beschadiging bijna onherkenbaar geworden. De erythrocyten

* Hartelijke dank aan coll. Dr J. F. Ph. Hers voor het vervaardigen van de microphoto's van dit weinig photogenieke object.

toonden een matige anisocytose en poikilocytose, terwijl enkele een duidelijke polychromasie te zien gaven en een paar andere een uitgesproken basophiele stippeling.

Sommige thrombocyten waren abnormaal groot. Door de vaak sterke atypie van de lymphocyt- en monocytachtige cellen was de classificatie hiervan zeer moeilijk en de bovenstaande is dan ook zeker arbitrair.

De toestand van de patient werd ondanks langzaam indruppelende transfusie van vers citraatbloed steeds slechter. Het erytheem nam steeds toe en werd ook duidelijk in het gelaat, dat door de bijkomende cyanose een paarse kleur kreeg. Op het gezicht kwamen er nog een paar efflorescenties bij, die zich ontwikkelden tot een papulo-vesiculeus stadium. Op de hals en de romp kwamen er nog verschillende slappe vesikeltjes bij, hun dak kwam tegen de bodem aan. Zij staken als witte plekjes tegen de huid af. De urine bleef bloederig.

Op 12 Mei was patient om 12 uur reeds gegeven: 3 gr. chlooramphenicol (hiermede was dadelijk na de opneming begonnen) en 1½ l. citraatbloed. Hij kreeg om 12 uur een intramusculaire injectie van 12 E corticotrophine met de bedoeling om deze om 17 uur te herhalen. Hij was toen reeds in een deplorabele toestand. De pols werd erg week en frequent (132 per minuut); er ontstond een steeds hevigere dyspnoe, die op het laatst de belangrijkste klacht werd van patient. De gehele huid kreeg een cyanotische bijtint. De milt was duidelijk palpabel en kwam 3 vingers onder de ribbenboog uit. Palpatie van de lever was door sterke spierspanning niet mogelijk. Om 13 uur kreeg patient een reutelende ademhaling en om 14 uur overleed hij, 15 uur na de opneming. Om 9 uur was materiaal verzameld uit enkele vesikels van de hals en de romp. Hieruit werd variolavirus gekweekt.

Obductie:

Bij de obductie, die werd verricht door Dr B. J. C. den Hartog, 7½ uur na de dood, werd bij macroscopisch onderzoek het volgende gevonden:

Alle sereuze vliezen toonden talrijke, meestal puntvormige bloedingen.

In de pleuraholten bevond zich beiderzijds ruim 1 Liter licht troebel rose-rood vocht en in het hartzakje plm. 15 cc helder geel vocht. In de buikholte werd geen vrij vocht gevonden.

Bijna alle inwendige organen waren opvallend rood van kleur met uitzondering van de bijnieren, die een normale kleur hadden.

Het hart was gecontraheerd, van normale grootte, het leek iets troebel en het was slechts matig scheurbaar.

De longen waren niet zeer goed luchthoudend en waren scheurbaar in bijna alle delen.

De lever was zeer groot en vast, de kapsel gespannen; op doorsnede toonde zij een normale, maar wel grove tekening.

De milt was 3 maal zo groot als normaal, stomprandig, vast, donkerrood, in het sneevlak puilde de pulpa, die van vrij goede samenhang was, wat uit en er was slechts weinig rode kleverige brij af te schrapen.

In de maag was een flinke gastritis met talrijke puntvormige bloedingen en in het antrum waren er enkele fijne erosies.

Het colon had een troebel, wat gezwollen slijmvlies met talrijke puntvormige bloedingen.

Mondholte, oesophagus, duodenum en dunne darm toonden geen opvallende afwijkingen, met name waren geen vesikels of erosies in de mondholte en in de oesophagus.

Het pancreas toonde geen afwijkingen, langs de rand en kop werden grijsrode lymphklieren gevonden.

De nieren waren groot, donker van tint, op het sneevlak was er een troebel parenchym met onduidelijke tekening.

Er bestonden beiderzijds belangrijke vlakke bloedingen in de mucosa van het pyelum en in het vetweefsel om het pyelum. Ook in het lumen van het pyelum was er een flinke hoeveelheid bloed.

De ureteren bevatten enige bloedige vloeistof en het slijmvlies had talrijke kleine bloedingen, evenals dat van de blaas; sulfadeeltjes werden in de urinewegen nergens gezien of gevoeld.

De bijnieren toonden geen afwijkingen, evenmin als de prostaat en de zaadblaasjes.

De testes waren sterk gezwollen, het parenchym promineerde sterk in de sneevlakken, was troebel en bevatte vele haarden van bloeding.

De hersensectie leverde geen bijzonderheden op.

In het sternum was het beenmerg opvallend rood evenals in het linker femur, dat midden in het vetmerg enkele onscherp begrensde rode vlekken bevatte. In het bot waren geen afwijkingen.

De spieren waren krachtig ontwikkeld, niet of bijna niet troebel, er waren hier en daar bloedingen.

In de hals waren er beiderzijds langs de musculus sternocleidomastoideus verschillende erwt- tot tuinboongrote grijsrode lymphklieren.

Uit de linker bovenarm, linker hals en onderste deel van de rug werden huidlapjes, die vesikeltjes bevatten, uitgesneden voor microscopische onderzoek. De vesikeltjes waren slechts met moeite zichtbaar.

Microscopisch onderzoek.

Dit leverde als de meest opvallende vondst, dat er in bijna alle organen ophopingen aanwezig waren van mononucleaire cellen, die groter waren dan lymphocyten. Soms waren er meerkernige cellen, die dan groot waren en op reuscellen van Sternberg leken. Het protoplasma was vaak onduidelijk afgegrensd. De kern was meestal hyperchromatisch, maar soms ook fijn gespikkeld, zoals in reticulumcellen.

In de lever bestond een belangrijk infiltraat in het periportale bindweefsel, dat hier en daar met uitlopers op het leverweefsel overgreep. Het bestond uit mononucleaire cellen met een donkere kern en soms kwamen er enkele meerkernige cellen in voor (zie fig. 29).

In de milt bestond een uitgebreide woekering van mononucleaire cellen met hyperchromatische ronde kern; hier en daar waren de kernen duidelijk polymorph. Necrose kwam in deze woekering hier en daar voor.

Sommige vaatwanden waren door deze cellen geinfiltreerd, ook vele follikels (zie fig. 30).

In de diverse lymphklieren toonden dezelfde cellen een uitbundige woekering. Follikels schenen er door vernietigd te worden, de schorselementen waren zwaar aangetast, de randsinus vaak ermee gevuld, de kapsel geinfiltreerd. Van hieruit werd op het periglandulaire vetweefsel belangrijk geinfiltreerd.

In het hart vormden deze cellen, waaronder verscheidene meerkernige elementen, infiltraten en knobbeltjes in de hartspier en endocard. De meerkernige cellen leken op kleine reuscellen van Sternberg. De afwijking in de hartspier was nogal uitgebreid.

In de longen was er het beeld van een pneumonie met veel epitheloide cellen, gestold eiwit en weinig leucocyten (sereuse pneumonie).

In de nieren bestond een woekering van mononucleaire cellen met hyperchromatische kernen, in de wand van het pyelum en in het weefsel van de pyramiden. Het geheel geleek op een leucaemische woekering (zie fig. 31 en 32).

In het bloedige vlekje uit het merg van het femurmidden was er een zeer belangrijke woekering van reticulumcellen met bleek gekleurde kernen en rafelig uiteenlopend protoplasma.

De bijnieren bevatten infiltraten in de mergvaten en vooral in de schors.

In de testes bestonden uitgebreide bloedingen. Bovendien zag men hier en daar een opzwelling van het vaatendotheel en enige zwelling in vasculaire en perivasculaire kernen. Het zou een eerste stadium van

ontsteking geweest kunnen zijn. In het interstitium waren naast de cellen van Leydig goed daarvan onderscheiden andere celgroepen aanwezig, met fijn gespikkelde kernen en niet goed van elkaar af te grenzen protoplasmata; het waren reticulumcellen.

In het maagdarmkanaal waren in de mucosa en in de spierwand verspreide perivasculaire infiltraten, deze waren het rijkst ontwikkeld in de pylorus en het duodenum.

In de oesophagus en in de tractus respiratorius was niets van pokpuisten te zien.

De overige inwendige organen toonden in meerdere of mindere mate perivasculaire infiltraten. In galblaas, pancreas en hypophyse werden geen afwijkingen gevonden.

De coupes van de uitgesneden huidlapjes gaven geen duidelijke pokpuisten te zien. Wel bestond er sterke hyperaemie en enige perivasculaire infiltratie in het bovenste deel van het corium, zij bestond uit kleine ronde cellen van het type lymphocyten en enkele eosinophiele leucocyten; verder zagen we perivasculair een toename van een celsoort met ovale zeer fijn gespikkelde kern met vaak overlangse chromatinestreep (reticulumcellen). De kleine vesikels die bij microscopisch onderzoek gezien werden berustten waarschijnlijk op epidermolyse en waren geen echte pokpuisten, zij geleken hierop niet. De beginnende pokpuisten in het gelaat waren bij obductie niet gezien.

Discussie:

Ikeda (1925) beschreef het bloedbeeld van purpura variolosa en van variola haemorrhagica, die hij tezamen „purpuric smallpox" noemt. Hij kwam tot de conclusie, dat het bloedbeeld bijna bewijzend is voor deze aandoening en de volgende kenmerken toont:

a. Thrombopenie
b. Snelle en sterke daling van het aantal neutrophiele segmentkernige leucocyten en een sterke en zeer snelle stijging van het aantal mononucleaire leucocyten, vooral lymphocyten en atypische lymphocyten (in uitzonderingsgevallen is deze stijging echter slechts gering).
c. Basophiele stippeling en polychromasie van de erythrocyten en het optreden van (vaak pathologisch) normoblasten.
d. Het aanwezig zijn van gefragmenteerde en pycnotische kernen, die omgeven zijn door een rand neutrophiel protoplasma.
   Deze bevinding zou zeer karakteristiek zijn en practisch alleen bij „purpuric smallpox" voorkomen.

Bij onze patient waren al deze kenmerken aanwezig.

Hoewel deze patient bij de opneming anaemisch was en veel bloed met de urine verloor is het achteraf de vraag of transfusie met 1½ liter vers citraatbloed, al geschiedde deze in een langzaam tempo, niet teveel is geweest voor het verzwakte circulatie-apparaat. De bedoeling van de transfusie was vervangen van de thrombocyten en niet de bestrijding van de anaemie, want deze was niet verontrustend. Het pleuraexsudaat werd bij de opneming, toen patient nog goed te onderzoeken was, niet gevonden en ook op de morgen van 12 Mei waren hiervan geen verschijnselen te vinden, maar de slechte algemene conditie van de patient liet toen geen uitvoerig onderzoek van de achterzijde van de thorax toe.

Bij het microscopisch onderzoek viel op, dat in bijna alle organen een perivasculaire woekering bestond van grotere en kleinere mononucleaire cellen, die het aspect hadden òf van min of meer typische reticulumcellen òf van cellen, die de indruk maakten tot het systeem van de lymphocyten te behoren. Deze woekeringen waren hier veel opvallender dan gewoonlijk beschreven wordt (zie b.v. B r a s, 1950). De anatomische grenzen van de lymphklieren waren doorbroken. Door al deze veranderingen deed het microscopisch onderzoek in veel opzichten denken aan het beeld van leucaemie, maar ook aan hetgeen bij mononucleosis infectiosa gevonden kan worden (C u s t e r en S m i t h, 1949).

In de huid zijn er waarschijnlijk 2 soorten laesies geweest, nl. echte pokefflorescenties en plekjes van epidermolyse en het zijn waarschijnlijk de laatste laesies geweest, die zijn uitgesneden.

SAMENVATTING

Tijdens de epidemie in Tilburg hebben 51 patienten zeker aan de pokken geleden. Bovendien werd nog bij één persoon, die geen duidelijke ziekteverschijnselen heeft vertoond, uit een keelspoelsel variolavirus gekweekt. Het is twijfelachtig of deze laatste werkelijk aan de ziekte geleden heeft.

Van de 51 patienten waren 4 ongevaccineerd. De overige 47 waren eenmaal of meer malen gevaccineerd.

Twee patienten zijn overleden: een patient (gevaccineerd, doch waarschijnlijk zonder succes) aan purpura variolosa en een andere patient aan obstruerende bronchitis variolosa.

Acht patienten waren reeds genezen toen de ziekte werd ontdekt; 42 patienten werden in het als pokkenbarak ingerichte infectie-paviljoen „Buitenzorg" van het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg opgenomen. Eén patient werd geïsoleerd in het Stads- en Academisch Ziekenhuis te Utrecht.

Voor zover bekend, was de eerste patient een dierenhandelaar, die ziek werd op 23 Febr. 1951. Hij is mogelijk besmet door een gier, die begin Febr. 1951 uit India was geimporteerd en misschien besmet materiaal aan lichaamsoppervlak of in zijn kooi had meegebracht. De ziekte werd pas ontdekt op 29 April 1951, bij een patiente uit de 4e generatie in de keten van de besmetting.

Dat de ziekte zich gedurende 2 maanden vóór de ontdekking niet verder had uitgebreid was te danken aan de goede vaccinatietoestand van de Tilburgse bevolking en aan het feit, dat de besmetting gewoonlijk slechts geschiedt via direct contact of intensief indirect contact, b.v. door wasgoed (3 personen werkzaam op een wasserij te Vught zijn besmet door het wasgoed van een patient te Tilburg).

Op fig. 1 is de gang van de besmetting in beeld gebracht.

Er werd een onderzoek ingesteld naar de besmettelijkheid van de patienten tijdens de incubatieperiode en tijdens het invasiestadium. Van geen enkele patient is de besmettelijkheid gedurende deze stadia aangetoond; integendeel alles pleit ervoor, dat de patienten gedurende

deze stadia niet contagieus waren. Dit is dus in overeenstemming met de opvattingen van D o w n i e en anderen.

Besproken zijn de maatregelen, die in Tilburg ter bestrijding van de epidemie genomen zijn. Als belangrijkste maatregel wordt beschouwd een strenge isolatie van de patienten in het infectiepaviljoen „Buitenzorg", dat omgeven werd door een dubbele omheining. Van de voorzieningen, die getroffen werden om te verhinderen dat variolavirus zich vanuit de barak zou verspreiden, is een uitvoerig overzicht gegeven. Na hun opneming in „Buitenzorg" hebben de patienten de ziekte niet verder verspreid, ook niet naar het overige deel van het St. Elisabeth Ziekenhuis.

Behalve strenge isolatie van patienten zijn aan te bevelen: vaccinatie (desnoods primo-vaccinatie) van contacten en naaste omgeving van patienten; vaccinatie van de bestrijders van de epidemie; toezicht en onderzoek van de contacten en zonodig isolatie (afzondering en waarneming). Men ga echter niet over tot rigoreuse isolatie van gezonde contacten, omdat zij zeker niet besmettelijk zijn in de incubatieperiode en waarschijnlijk ook niet tijdens het invasiestadium. Massavaccinatie (bij personen boven het 2e levensjaar alleen revaccinatie) komt pas in tweede instantie in aanmerking en is in gebieden als Nederland met goed geordende samenleving en uitstekende gezondheidsdiensten gewoonlijk niet noodzakelijk.

Een bescheiden, rustige voorlichting door de publiciteitsorganen met vermijding van sensatieberichten is van groot belang.

De ziekteverschijnselen van de patienten, die in „Buitenzorg" werden opgenomen, worden besproken.

Opvallend was, dat bij 41 van de 42 patienten het exanthemateuse stadium werd voorafgegaan door een duidelijk invasiestadium. (Ook de 8 niet opgenomen patienten hadden een duidelijk invasiestadium).

Een initiale rash trad bij 10 van de 42 opgenomen patienten op. Bij 7 patienten was deze vluchtig, bij voorkeur op de extremiteiten gelocaliseerd en van een mazelenachtig aspect; zij kregen een gemitigeerd exanthemateus stadium. Bij 2 patienten was er een minder vluchtige fijnvlekkige rash met kleine petechiën, die bij de ene patient op de dijdriehoek en bij de andere bovendien nog op de zijkanten van de romp gelocaliseerd was; bij hen volgde een ernstig, resp. zeer ernstig exanthemateus stadium. Bij één patient trad een purpura variolosa op, die letaal verliep. Dit was dus in overeenstemming met vroegere waarnemingen, dat een vluchtige, mazelenachtige rash een gunstig beloop voorspelt en een roodvonkachtige rash een ernstiger beloop.

Bij de gevaccineerden waren het aspect en het beloop van het eigenlijke pokkenexantheem vaak anders dan van pokken bij ongevaccineerden. Men zag bij hen nl. één of meer van de volgende wijzigingen van het exantheem: het tegelijk op eenzelfde lichaamsdeel voorkomen van twee stadia van de efflorescenties, het optreden van een grote hof rond de vesikel, het klein blijven van de vesikel, het optreden — vooral in het gelaat — van verheven conische efflorescenties met een geinfiltreerde basis en een klein vesikeltje in de top, het gaan genezen van de laesies voordat zij tot volledige pustels geworden waren. Toch bestonden ook bij deze patienten bijna steeds voldoende aanknopingspunten, om de diagnose pokken, met grote mate van zekerheid te kunnen stellen:

1e. De ziekteverschijnselen van het invasiestadium waren ook bij patienten met een zeer licht exantheem bijna steeds ongewijzigd aanwezig en zij verdwenen zeer spoedig na het opkomen van het pustuleuse exantheem.

2e. Het exantheem ontwikkelde zich via in de diepte van de huid gelegen korreltjes tot vesikels, die later indroogden zonder gebarsten te zijn.

3e. Het exantheem was bij voorkeur gezeteld in het gezicht en op de extremiteiten en liet oksels en liezen vrij. Ondanks het feit, dat er soms 2 en zelden meer generaties van efflorescenties voorkwamen, gaf het geheel van efflorescenties gewoonlijk een vrij monotoon beeld.

Vaak waren de pokpuisten van de gevaccineerden minder talrijk en oppervlakkiger en ontwikkelden zij zich sneller dan bij de ongevaccineerden. Een uitzondering hierop vormde 6 gevaccineerde patienten, waarbij de ziekte in het exanthemateuse stadium een ernstig, weinig gewijzigd beloop had.

Bij de ongevaccineerden zagen we een klassiek ziektebeloop, al toonde de patiente, die opviel door de grote, confluerende, vochtrijke vesikels, een ongewoon ziektebeeld (dat echter door R i c k e t t s beschreven wordt bij de normale ziektevormen).

Secundaire bacteriële infecties hebben we niet geconstateerd, ook niet bij die gevallen, waarbij de voorwaarde voor secundaire infecties wel erg gunstig scheen. Dit is ongetwijfeld te danken aan de behandeling met antibiotica.

Twee patienten overleden:

De patient met purpura variolosa (zie ook ziektegeschiedenis VII op blz. 80), was een krachtige gebouwde man van 27 jaar, die in zijn

jeugd waarschijnlijk zonder succes gevaccineerd was. Hij werd op de 6e ziektedag opgenomen. De diagnose staat vast doordat uit materiaal uit een paar juist opgekomen, oppervlakkige vesikeltjes (epidermolyse?) variolavirus werd gekweekt. Zijn bloedbeeld toonde karakteristieke afwijkingen, zoals deze door I k e d a zijn beschreven: thrombopenie, kernhoudende en pathologische erythrocyten, lymphocytose, granulocytopenie met het optreden van gefragmenteerde, pycnotische kernen, die door een rand neutrophyl protoplasma omgeven waren. Hij werd behandeld met bloedtransfusies en chlooramphenicol. Dertien uur na de opneming ontving hij de eerste injectie corticotrophine (12 E). Hij overleed 15 uur na de opneming. Bij de obductie (d e n H a r t o g) werd een beeld gevonden, dat in veel opzichten deed denken aan leucaemie, doordat in vele organen een, bij voorkeur perivasculaire, woekering gevonden werd van reticulocyten of van cellen, die tot de reeks van lymphocyten of monocyten behoorden. Het was opvallend, dat in enkele lymphekliereren de anatomische grenzen door deze woekering werden doorbroken.

De patiente, die overleed aan obstruerende bronchitis variolosa, was 72 jaar oud (zie ook ziektegeschiedenis VI blz. 77). Zij was in haar jeugd gevaccineerd. Op de 6e ziektedag werd zij opgenomen met een zeer dicht gezaaid pokkenexantheem. De behandeling bestond o.a. uit chlooramphenicol. Zij overleed op de 14e ziektedag. Bij obductie van haar longen kon ook na microscopisch onderzoek geen pneumonie worden gevonden. Wel werd bij haar in de slijmvliezen van tong en oesophagus een invasie gevonden van monilia albicans.

De verpleging van de patienten leverde opvallend weinig moeilijkheden op. Dit was vooral te danken aan het ontbreken van secundaire bacteriële infecties en aan het feit, dat de pustels bij alle patienten op één na intact bleven en indroogden.

Alleen de patienten met een licht exantheem zijn niet met antibiotica behandeld. De overige opgenomen patienten werden vanaf de opneming behandeld met 3 gram chlooramphenicol per dag, verdeeld over 4 gelijke porties. Het werd toegediend in gekeratineerde tabletten van ¼ gram. De behandeling werd gestaakt als de pustels waren ingedroogd. Wij hadden niet de indruk, dat het geneesmiddel de virusziekte zelf beinvloedt, maar wel dat het optreden van secundaire bacteriële infecties erdoor wordt tegengegaan. Behalve moniliasis in laesies van tong en oesophagus van een overleden patient, een lichte schimmelinfectie van de genezende huid bij 3 andere patienten en een

lichte, na het staken van het geneesmiddel prompt verdwijnende, diarrhee bij 2 andere patienten, zagen wij geen ongunstige bijwerking van het chlooramphenicol; met name ook geen ongunstige bijwerkingen op het bloed.

Vier patienten werden behalve met chlooramphenicol ook behandeld met corticotrophine (A.C.T.H.). Het waren 2 ongevaccineerde patienten met resp. een matig dicht gezaaid en een sterk confluerend exantheem, een gevaccineerde patient met een dicht gezaaid, sterk gemitigeerd, exantheem en een patient met purpura variolosa (die echter slechts één injectie van 12 E, 2 uur voor zijn dood, ontving). De dosering bedroeg in principe 60 E per 24 uur, verdeeld over 5 intramusculaire injecties. Bij verschijnselen, die wezen op een te hoge dosis, werd de hoeveelheid verminderd. De werking bij de patient met purpura variolosa kon niet beoordeeld worden omdat te laat met de toediening begonnen kon worden. Bij de drie andere patienten hadden we de indruk, dat het corticotrophine de vochtrijkdom van de vesikels mogelijk verhoogde (zie ziektegeschiedenis V op blz. 70). Overigens hebben wij geen invloed door de corticotrophine op het ziektebeloop kunnen vaststellen.

Het lijkt nuttig om zolang nog geen geneesmiddel tegen de virusziekte zelf gevonden is, patienten met ernstiger vormen van variola te behandelen met een antibioticum met breed werkingsspectrum, zoals chlooramphenicol, en hiermede te beginnen in het vesiculeuse stadium en te eindigen als de pustels zijn ingedroogd.

Het verdient wellicht aanbeveling om bij purpura variolosa te onderzoeken in hoeverre met corticotrophine een gunstige wending verkregen kan worden van het anders infauste beloop. Voor de overige ziektevormen van variola heeft behandeling met corticotrophine waarschijnlijk geen zin.

SUMMARY

During the 1951 epidemic in Tilburg 51 patients suffered from smallpox. Variolavirus was cultivated from throatwash of another person who did not show any symptom of the disease. It is doubtful whether this must be considered as a case of smallpox.

Out of the 51 patients four were unvaccinated. The remaining 47 had been vaccinated once or more often.

Two patients died; one patient (vaccinated but probably unsuccessfully) of purpura variolosa and another patient of obstructive bronchitis variolosa.

Eight patients had already recovered when the disease was recognised, so that only 42 patients were removed to the isolationpavilion „Buitenzorg" of St. Elisabeth Hospital in Tilburg; this pavilion having been arranged for this purpose. The remaining patient was isolated in the University Hospital in Utrecht.

As far is known, the first patient was an animal-dealer, who fell ill on the 23rd of Febr. 1951. Presumably he was infected by a vulture that was imported from India in the beginning of Febr. 1951 and may have been contaminated with infectious material on its body surface or in its cage. The disease was not recognised before the 29th of April 1951 and then in a patient, who was from the fourth generation in the chain of infection. That the disease had not spread more extensively during the two months before recognation was due to the Tilburg population being very well vaccinated and to the fact that infection usually occurs only through direct contact or intensive indirect contact, e.g. by laundry (three persons working in a laundryworks in Vught have been infected by the linen of a patient from Tilburg).

In fig. 1 the course of infection has been outlined.

A careful examination of the contagiousness of the patients during the incubationperiod and pre-eruptive stage has shown that of no patient during these stages contagiousness has been demonstrated. Everything points to their being not contagious during these stages, as Downie and others have pointed out already.

The measures taken in Tilburg to prevent the spread of the epidemic are discussed, the most important measure being the complete isolation of the patients in the isolationpavilion „Buitenzorg", which was surrounded by a double fence. A review is given about the „safeguards" to isolate the patients here completely and to prevent that variolavirus should spread. After their admission in „Buitenzorg" the patients have not spread the disease any further, not even to the remaining part of St. Elisabeth Hospital. Apart from complete isolation of patients other measures recommended are vaccination (if necessary primary vaccinations) of all members of the household and intimate contacts, vaccination of those engaged in combat against the epidemic; supervision and examination of the contacts and if necessary, quarantaining. However immediate and rigorous isolation of all contacts is not advisable, since they will certainly not be contagious during the incubationperiod and most probably not during the pre-eruptive stage. Mass-vaccination, which in persons over the second year of age must be limited to revaccination does not seem strictly necessary in areas like the Netherlands with a well ordered society and efficient Public Health services. Attention is drawn to the importance of good publicity avoiding sensational reports.

The symptoms of the patients admitted to „Buitenzorg" are discussed.

A remarkable feature was, that in 41 out of 42 patients the eruptive stage was preceded by a clear pre-eruptive stage (the eight patients who were not admitted showed a clear pre-eruptive stage).

A toxaemic rash appeared in ten out of the 42 admitted patients. In seven patients this was fugitive, it tended to occur in the extremities and was morbilliform; they had a mitigated eruptive period. In two patients a less fugitive, finely mottled rash with small petechiae was seen, having in one patient a bathing drawers distribution and in another appearing also on the sides of the trunk; a severe eruptive stage followed. In one patient purpura variolosa appeared, which had a lethal course. This was in agreement with former observations that a transient morbilliform rash predicts a favourable course, while a scarlatiniform rash predicts a more serious course.

In the vaccinated the aspect and course of the actual smallpox rash often differed from smallpox in the unvaccinated. One or more of the following deviations of the rash could be seen: presence of two simultaneous stages of eruptions at the same time in the same part of the body, appearance of a large area around the vesicle, failure of vesicles

to increase in size, appearance (especially in the face) of raised conical eruptions with an infiltrated base surmounted by a small vesicle, tendency of healing of the lesions before they had developed into full grown pustules. Yet in these patients sufficient evidence was always present to diagnose smallpox with considerable certainty:

1. The pre-eruptive morbid symptoms were nearly always present even in patients with a very slight rash, and disappeared very soon after outbreak of pustular rash.
2. The rash developed via granules situated in the deep layers of the skin into vesicles that later on desiccated unruptured.
3. The rash preferably showed in the face and in the extremities and avoided armpits and groins. In spite of the fact that sometimes two and seldom more generations of eruption occurred, the total picture of the rash was rather monotoneus.

Often the poxpustules of the vaccinated were less profuse and more superficial, they developed more rapidly than in the unvaccinated. This was not the case in six vaccinated patients, in whom the disease in the eruptive stage took a severe, hardly mitigated course.

In the unvaccinated a classical course of the disease was seen although in one patient the presence of large, confluent, vesicles with liquid contents was noted, an unusual picture which however is classified by R i c k e t t s as a normal form of the disease. Secundary bacterial infections have not been encountered, even in cases where conditions for secundary infections seemed very favourable. This is doubtlessly due to treatment with antibiotics.

As already mentioned two patients died. The patient with purpura variolosa (see casehistory VII on pag. 80) was a strongly built man of 27 years old, who had been vaccinated during childhood, presumably without succes. He was admitted on the sixth day of his illness. The diagnosis is certain, since from material from some newly cropped superficial vesicles (epidermolysis?) variolavirus was cultivated. The bloodpicture showed characteristics as described by I k e d a: trombopenia, nucleated and otherwise pathological erythrocytes, lymphocytosis, granulocytopenia with the appearance of fragmented pycnotic nuclei, surrounded by an area of neutrophylic protoplasma. He was treated with bloodtransfusions and chloramphenicol. Thirteen hours after admission he received the first injection of corticotrophine (12 units). He died 15 hours after admission. The findings at autopsy showed much resemblance with leukemia, since in many organs a preferably perivascular proliferation of reticulocytes or of cells, belonging to the group of lymphocytes or monocytes was found. It was remar-

kable that in some lymphnodes the anatomical boundaries were not respected by the proliferation.

The patient who died of obstructive bronchitis variolosa was 72 years old (see casehistory VI on pag 77). She had been vaccinated in childhood. On the sixth day of her illness she was admitted with a very densely distributed rash. Treatment consisted of chloramphenicol. She died on the 14th day of her illness. At autopsy and with microscopic examination of the lungs no pneumonia could be found. An invasion of monilia albicans was found in the mucosa of tongue and oesophagus.

Nursing of the patients caused remarkable little difficulty. This was especially due to the absence of secondary bacterial infections and to the fact, that the pustules remained intact and dried up in all patients with the exception of one. Only those patients with a scanty rash have not been treated with antibiotics. The others were treated from the hour of admission with ¾ Gm. chloramphenicol 4 times a day. It was administered in keratinised tablets of ¼ Gm. Treatment was stopped when pustules had desiccated. We were under the impression that the drug exerted little effect on the virusdisease itself, but it is certain that it prevents secondary bacterial infections. Besides moniliasis in the lesions of tongue and oesophagus of a deceased patient, a slight fungus-infection of the healing skin in three other patients and a mild diarrhoea that immediately disappeared after omitting of the drug in two other patients no toxic effects of chloramphenicol was seen; viz. no blooddyscrasias.

Four patients were treated with chloramphenicol as well as with corticotrophine (A.C.T.H.). Two of them were unvaccinated patients with a dense rash, one a vaccinated patient with a densely distributed, strongly mitigated rash, and a patient with purpura variolosa (who, however only received one injection of 12 units two hours before death). The basic dose was 60 units every 24 hours in 5 intramuscular injections. Dosage was diminished with symptoms suggesting too strong a dose. The action in the patient with purpura variolosa could not be judged since administration could only be started too late. We were under the impression that in the other patients corticotrophine may have increased the fluid content of the vesicles (see casehistory V on pag. 70). Apart from that no influence from corticotrophine on the course of the disease could be noted.

It is recommended as long as no drug has been found against the virus disease itself to treat patients with severe forms of variola with

broad spectrum antibiotics. Treatment should only be started in the vesicular stage and is to be continued until pustules have desiccated. In purpura variolosa the usefullness of corticotrophine has to be investigated yet. In the other forms of smallpox treatment with corticotrophine will most likely be of little use.

LIJST VAN ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

		blz.
Ziektegeschiedenis I:	Mevr. Aa., 5 mnd. gravida. Begin van de behandeling met chlooramphenicol tijdens het invasiestadium.	59
Ziektegeschiedenis II:	Past. S.. Variola sine exanthemate. Begin van de behandeling met chlooramphenicol, mogelijk tijdens het invasiestadium.	59
Ziektegeschiedenis III:	Dhr. K1.. Begin van de behandeling met chlooramphenicol op 6e ziektedag en met corticotrophine op 10e ziektedag.	67
Ziektegeschiedenis IV:	Dhr X.. Begin van de behandeling met chlooramphenicol op 3e ziektedag en en met corticotrophine op 10e ziektedag.	69
Ziektegeschiedenis V:	Mej. Fa.. Zeer sterk confluerend exantheem. Begin van de behandeling met chlooramphenicol en met corticotrophine op 7e ziektedag.	71
Ziektegeschiedenis VI:	Mevr. M.. Patiente, die overleed aan obstruerende bronchitis variolosa.	77
Ziekegeschiedenis VII:	Dhr. O.. Patient, die overleed aan purpura variolosa.	80

LITERATUUR

ANDERSON, T., FOULIS, M. A., GRIST, N. R., LANDSMAN, J. B., Clinical observations in a smallpox outbreak. Lancet **I (260),** blz. 1248, 1951.

„ANY QUESTIONS", Treatment of smallpox. Brit. Med. Journal **II,** blz. 583, 1950.

AUSSEMS, E. M., Verslag in: Rapport omtrent de pokkenepidemie te Tilburg in 1951, blz. 10—96, 1953.

BARBER, M., ROZWEDOWSKA-DOWZENKA, M., Infection by penicillin-resistent staphylococci. Lancet **II (255),** blz. 641, 1948.

BESMETTELIJKE ZIEKTENWET, S. 1928. No. 165. Editie Schuurman en Jordens, No. 26, 5e druk, 1949.

BEZANÇON, F., GASTINEL, P., Précis de Pathologie Médicale, Tome II, blz. 414, 1947.

BOUREL, M., Une épidémie de variole à Paris en Février-Mars 1947. Bull. Inst. Nat. Hyg. Paris **3,** blz. 111, 1948.

BOYER, J., TISSIER, M., A propos de la récente épidémie de variole survenue dans la région parisienne. Ann. Hyg. Paris **25,** blz. 278, 1947.

BRACKETT, A. S., Treatment of smallpox: a suggestion. Lancet **I (260),** blz. 690, 1951.

BRAS, G., Variola. Een pathologisch-anatomische studie tijdens de epidemie van 1949 te Batavia, 1950.

BREEN, G. E., Antibiotics in smallpox. Lancet **II (261),** blz. 713, 1951.

BRINCKERHOFF, W. R., TYZZER, E. E., COUNCILMAN, W. T., Studies upon experimental variola and vaccinia in Quadrumana. Hoofdstuk V: On the occurrence of variola vera in monkeys and in the orang utang. J. Med. Res. **14,** Blz. 213—392, 1906.

BROWNE, S. G., Moniliasis following antibiotic therapy. Lancet **I (266),** blz. 393, 1954.

BURKHOLDER, P. R., EHRLICH, J., BARTZ, Q. R., SMITH, R. M., JOSLYN, D. A., Chloromycetin a new antibiotic from a soil actinomycete. Science **106,** blz. 417, 1947.

COLLIER, W. A., SMIT, A. M., van HEERDE, A. F., Der Nachweis von Antihämagglutininen bei Variolapatienten als diagnotisches Hilfsmittel. Zschr. Hyg. Infekt. Kr., **131,** blz. 555, 1950.

CORIELL, L. L., SIEGEL, A. C., COOK, C. D., MURPHY, L., STOKES, J. Jr., The use of adrenocorticotropic hormone (A.C.T.H.) in poliomyelitis. J. A. M. A. **142,** blz. 1279, 1950.

COUNCILMAN, W. Th., MAGRATH, G. B., BRINCKERHOFF, W. R., TYZZER,

E. E., SOUTHARD, E. E., THOMPSON, R. E., BANCROFT, I. R., CALKINS, G. E., Studies on the pathology and on the etiology of variola and of vaccinia. J. Med. Res. **11**, blz. 67—71, 1904.

DEKKING, F., Bespoedigde diagnostiek van variola. N. T. v. G. **95**, blz. 1586, 1951,

DEKKING, F., De pokkenepidemie in het ziekenhuis van Glasgow. N. T. v. G. **94**, blz. 1384, 1950.

DINGER, J. E., Moeilijkheden en mogelijkheden bij de diagnostiek van pokken N. T. v. G. **93**, blz. 1112, 1949.

DINGER, J. E., Laboratoriumdiagnostiek der pokken. Hoofdstuk 6 uit: Acute Infectieziekten (Deel IX van Aanwinsten op diagnotisch en therapeutisch gebied, tweede serie), 1953.

DIXON, C. W., Smallpox in Tripolitania J. Hyg. Cambridge **46**, blz. 351, 1948.

DIXON, C. W., The controll of smallpox. Med. Off. **85**, blz. 51, 1951.

DIXON, C. W., International Congress of Clinical Pathology, 17 Juli 1951. Lancet **II (261)**, blz. 164, 1951.

DIXON, C. W., The Diagnosis of Smallpox, 1951.

DOWNIE, A. W., in: Bedson. S. P. c.s.: Viral and Rickettsial Diseases, blz. 151—177, 1950.

DOWNIE, A. W., MAC DONALD, A., A study of the pox viruses bij complement fixation and inhibition of complement fixation methodes. J. Path. Bact. **62**, blz. 389, 1950.

DOWNIE, A. W., Mc CARTHY, K., The viruses of variola, vaccinia, cow-pox and etromelia. Neutralisationtets on the chorio-allantois with unasorbed immune sera. Brit. J. Exp. Path. **31**, blz. 789, 1950.

DOWNIE, A. W., Mc CARTHY, K., MACDONALD, A., Viraemia in smallpox. Lancet **II (259)**, blz. 513, 1950.

DOWNIE, A. W., Infection and immunity in smallpox. Lancet **I (260)**, blz. 419, 1951.

DOWNIE, A. W., International Congress of Clinical Pathology 17 Juli 1951. Lancet **II (261)**, blz. 164, 1951.

DUGGAR, B. M. c.s., Aureomycin a product of the continuing search for new antibiotics. Ann. New York Acad. Science **51**, blz. 177, 1948.

EDITORIAL, zie: RHOADS, P. S.

ENNEKING, J. A. M. J., EYKMAN, P. H., v. d. SCHAAR, P. J., Rapport van de commissie inzake maatregelen tegen pokken. Het Ziekenhuiswezen **22**, blz. 196, 1949.
FABRE, J., Smallpox prevalence throughout the world during and after second world war. Epidemiological and Vital Statistics Report Vol. **I**, no. 13, 1948.

FENNER, F., The pathogenesis of the acute exanthems. Lancet **II (250)**, blz. 915, 1948.

FINLAND, M., KASS, E. H., INGBAR, S. H., Effects of A. C. T. H. in primary atypical pneumonia and in pneumococcal pneumonia (preliminary report). Proc. of the First Clin. A.C.T.H. Conf. Philadelphia (The Blakiston Company). blz. 529, 1950.

FINLAY, A. C. c.s. Terramycin a new antibiotic. Science **111**, blz. 85, 1950.

FLU, P. C., Voordrachten (over aetiologie, epidemiologie en specieële prophylaxis van de infectie- en parasitaire ziekten van den mensch) *a.* blz. 119, *b.* blz. 526; 1936.

FREEMAN, S., FERSHING, J., WONG, C. C., SMITH, L. C., The effect of A.C.T.H. in patients with pulmonary tuberculosis. Proc. of the First Clin. A. C. T. H. Conf. Philadelphia (The Blakiston Company), blz. 509, 1950.

GISPEN, R., Een methode voor direct microscopisch onderzoek van variola. Rapport omtrent de pokkenepidemie te Tilburg in 1951, blz. 97—100, 1953.

GISPEN, R., Inenting tegen pokken. Hoofdstuk 7 uit: Acute Infectieziekten (Deel IX van Aanwinsten op diagnotisch en therapeutisch gebied, 2e serie) 1953.

van der HAL, I., Toepassing van A.C.T..H. bij verbrandingen. N. T. v. G. **95**, blz. 2957, 1951.

HANNEMA, L. S., Eenige practische bijzonderheden over de „alastrim" gevallen te Rotterdam. N. T. v. G. **73**, blz. 3539, 1929.

HANNEMA, L. S., Eenige nadere bijzonderheden over de „alastrim" gevallen te Rotterdam. N. T. v. G., **73**, blz. 3775, 1929.

HARRIS, H. J., Aureomycin and chlooramphenicol in brucellosis, with special reference to side effects. J. A. M. A. **142**, 161, 1950.

HENCH, Ph. S., The potential reversibility of rheumatoid arthritis. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., **24**, blz. 167, 1949.

HENCH, Ph. S., KENDALL, E. C., SLOCUMB, Ch. H., POLLEY, H. F., The effect of a hormone of the adrenal cortex (17 hydroxy-11 dehydrocorticosterone = compound E) and pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis; preliminary report. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **24**, blz. 181, 1949.

HöRING, F. O., in: G. v. Bergmann c.s.: Handbuch der Inneren Medizin, 4e Aufl. Erster Band: Infektionskrankheiten, Erster Teil, *a.* blz. 295, *b.* blz. 311 en 313, 1952.

HOYNE, A. L., in: Brenneman's Practice of Pediatrics. Vol II, chap 25, blz. 10, 1951.

HUNZIKER, H., REESE, H., Die Basler Pockenepidemie in 1921 unter besonderer Berücksichtigung der Verbreitung der Pocken durch Fliegen. Schweiz. Med. Woch. **52**, blz. 469, 1922.

HIJMANS, W., Corticotrophine en cortison, 1952.

HIJMANS, W., MULLER, H., Toepassing van A.C.T.H. bij verbrandingen. N. T. v. G. **95**, blz. 2957, 1951.

HIJMANS VAN DEN BERGH, A. A., La transmission du virus varioleux. Schweiz. Med. Wschr. **70**, blz. 529, 1940.

IKEDA, K., The blood in purpuric smallpox. J. A. M. A. **84**, blz. 1807, 1925.

JOCHMANN, G., Pocken und Vaccinationslehre, 1913.

JOCHMANN, G., PASCHEN, E., in: G. Jochmann — C. Hegler: Lehrbuch der Infectionskrankheiten, 2e Aufl. *a.* blz. 852, *b.* blz. 853, *c.* blz. 882; **1924.**

de JONGH, C. L., Over zeer lichte gevallen van pokken en hun beteekenis voor de verspreiding dezer ziekte. N. T. v. G. **73**, blz. 5709, 1929.

de JONGH, C. L., Over de incubatietermijn van pokken. N. T. v. G. **74**, blz. 12, 1930.

de JONGH, C. L., Ueber leichte Pockenfälle. Klin. Wschr. **9**, blz., 2021, 1930.

de JONGH, C. L., Pokken. Hoofdstuk 5 uit: Acute Infectieziekten. (Deel IX uit: Aanwinsten op diagnotisch en therapeutisch gebied, 2e serie), 1953.

KASS, E. H., FINLAND, M., The role of adrenal steroids in infection and immunity. New Engl. J. Med. **244**, blz. 465, 1951.

KELLEY, V. C., Corticotrophin (A.C.T.H.) therapy of initial attacks of acute rheumatic fever in children. Am. J. Dis. Children **84**, blz. 351, 1952.

KEYZER, J. L., NIEUWENHUIS, P. P. M., Een „epidemie" van meningo-myeloencephalitis postvaccinalis. Maandschr. voor Kindergeneesk. **15**, blz. 403, 1947.

KILLBOURNE, E. D., HORSFALL, F., L. Jr., Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **76**, blz. 116, 1951.

KILLICK MILLARD, C., Does vaccination help to spread smallpox. Lancet **I (260)**, blz. 104, 1951.

KILLICK MILLARD, C., Variolation v. vaccination. Med. Off. **85**, blz. 129, 1951.

van der KLEY, J. J., Pokkenbestrijding en pokkenbehandeling in vroeger tijd. N. T. v. G. **73** blz. 4632, 1929.

KOSTER, M., GROEN, J., Een geval van aplastische anaemie (panmyelophtisis, respecetievelijk pancytopenie) na langdurig gebruik van chlooramphenicol („chloromycetine"), N. T. v. G. **97**, blz. 1590, 1953.

KRAMER, P. H., Mededeeling over pokken. N. T. v. G. **74**, blz. 2366, 1930.

KUENEN, W. A., KUIPER, J., van LOGHEM, J. J., Rapport van de commissie, uitgenodigd door den voorzitter van de Gezondheidsraad hem haar zienswijze te doen kennen omtrent den aard der als „alastrim" aangeduide epidemie. N. T. v. G. **73**, blz. 4937, 1929.

LEADING ARTICLE, Early smallpox. Lancet **II (259)**, blz. 527, 1950.

LEADING ARTICLE, Cortisone and infection. Lancet **I (260)**, blz. 949, 1951.

LEADING ARTICLE, Cortisone and corticotrophin in blood diseases. Lancet **II (265)**, blz. 281, 1953.

LEGROS, R., Aperçu épidémiologique sur l'épidémie de variole de Liège. Rev. Méd. Liège, **3**, blz. 6, 1948.

LELONG, M., RAMON, J., Essais de vaccination antivariologique à l'aide d'un vaccin formolé. Presse Méd. **60**, blz. 265, 1952.

LEWIS, C. N., PUTNAM, L. E., HENDRICKS, F. D. c.s. Chloramphenicol (chloromycetin) in relation to blood dyscrasias with observations to other drugs: special survey. Antibiotics and Chemotherapy **2**, 601—698, 1952.

van LOGHEM, J. J., Algemene Gezondheidsleer, 3e druk, blz. 169, 1943.

MAC CALLUM, F. O., MAC PHERSON, C. A., JOHNSTONE, D. F., Laboratory investigation of smallpox patients with particular reference to infectivity in the early stages. Lancet **II (259)**, blz. 514, 1950.

MAC DONALD, A., DOWNIE, A. W., Serological study of the soluble antigens of variola, vaccinia, cow-pox, mouse-pox viruses. Brit. J. Exper. Path. **31**, 784, 1950.

Mc CULLOCH, E. C., Desinfection and sterilisation, 2e druk, blz. 314, 1946.

MERK, A., Vaccine und Fliegen. Hyg. Rundschau **20**, blz. 233, 1910.

MORGAN, M. T., The control of smallpox. Med. Off. **85**, blz. 99, 1951.

MULDER, J., in: Vorderingen der Geneeskunst 1945—1948, blz. 55, 1949.

MURRAY, L. H., BRADLEY, W. H., Smallpox in 1947. Monthly Bull. Min. Health & Publ. H. Lab. Serv. **7**, blz. 96, 1948.

NELIS, P., LAFONTAINE, A., SCHOENAERS, F., MASSAN, H., CLEEMPOEL, S., Essai de formolisation de la semence vaccinale avant l'inoculation à la génisse. C. R. Acad. Sci. (Paris) **234**, blz. 257, 1952.

OBLATH, R. W., DONATH, D. H., JOHNSTONE, H. G., KERR, W. J.. Pulmonary moniliasis, Ann. Int. Med. **35**, blz. 97, 1951.

PICKFORD MARSDEN, J., in: Stanley Banks, H. c.s., Modern Practice in Infectious Fevers, blz. 570, 1951.

PICKFORD MARSDEN, J., COOGHLAN, W. J., Antibiotics in smallpox. Lancet **II (261)**, blz. 711, 1951.

PUBLIC HEALTH, S. S. „Moolton" epidemie, Lancet **I (256)**, blz. 634, 714, 751, 795, 843; 1949.

PUBLIC HEALTH, Epidemie te Glasgow. Lancet **I (258)**, blz. 638, 685, 728, 789, 828, 834, 876, 1094; 1950.

PUBLIC HEALTH, Epidemie te Brighton. Lancet **I (260)**, blz. 59, 108, 169, 233, 286; 1951.

QUERIDO, D. A., De betekenis van A. C. T. H. (bynierschors stimulerend hormon) voor de geneeskunde. N. T. v. G. **93**, blz. 4148, 1949.

RAGAN, C., HOWES, E. L., PLOTZ, C. M., MEYER, K., BLUNT, J. W., Effect of cortisone on production of granulation tissue in rabbit. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **72**, Blz. 718, 1949.

REDACTIONELE KANTTEKENINGEN, Agranulocytose, aplastische anaemie, panmyelophtisis. N. T. v. G. **97**. blz. 1612, 1953.

REIMANN, H. A., Progress in Internal Medicine: infectious diseases. Arch. Int. Med. **85**, blz. 156, 1950.

REIMANN, H. A., Progress in Internal Medicine: infectious diseases. Arch. Int. Med. **87**, blz. 128, 1951.

RICKETTS, T. F., BYLES, J. B., The Diagnosis of Smallpox, *a*. blz, 6—13, *b*. blz. 27, *c*. blz. 39, *d*. blz. 47—48, Plaat LXIII, fig. 2, Plaat LXIV, fig. 1, Plaat LXV; *e*. blz. 51, *f*. biz. 59; 1908.

RHOADS, P. S., Editorial: A. C. T. H. and cortisone in active infections. Arch. Int. Med. **87**, blz. 1, 1951.

ROBSON, H. N., DUTHIE, J. J. R., Capillary resistance and adrenocortical activity. Brit. Med. J. **II**, blz. 971, 1950.

SCHULZE, H. A., Outbreak of smallpox in a hospital. New Engl. J. Med. **242**, blz. 364, 1950.

SCHWARZMANN, G., Enhancing effect of cortisone upon poliomyelitis (strain M. E. F.) infection in hamsters and mice. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **75**, blz. 835, 1950.

SHARP, J. L., The growth of candida albicans during antibiotic therapie. Lancet **I (266)**, blz. 390, 1954.

SIEGENBEEK VAN HEUKELOM, A., Pokken in een gedeeltelijk geimmuniseerde omgeving. N. T. v. G. **93**, blz. 1761, 1949.

SIEGENBEEK VAN HEULEKOM, A., in: Kouwenaar, W., van Steenis, P. B., Winckel, Ch. W. F., Leerboek der Tropische Geneeskunde, blz. 248—263, 1952.

SMADEL, J. E., JACKSON, E. B., Chloromycetin an antibiotic with chemotherapeutic acticity in experimental rickettsial and viral infections. Science **106**, blz. 418, 1947.

SMADEL, J. E., in: Rivers, Th. M. c.s., Viral and Rickettsial Infections of Man, 3e druk, blz. 314 en 322, 1948.

SMADEL, J. E., Present status of antibiotic therapy in viral and rickettsial diseases. Bull. New York Acad. Med. **27**, blz. 221, 1951.

SOULAGE, LAURANT, Un cas de variole hemorrhagique traité par l'A.C.T.H. Presse Méd. **60**, blz. 776, 1952.

SPINK, W. W., Clinical and biological significance of penicillinresistant staphylococci, including observations with streptomycin, aureomycin, chloramphenicol and terramycin. J. Lab. & Clin. Med. **37**, blz. 278, 1951.

van STEENIS, P. B., Enkele opmerkingen over de differentieële diagnostiek van variola (variolois) en varicellen. N. T. v. G. **95**, blz. 2526, 1951.

STOLTE, J. B., SAS, G. J., Chloramphenicol and A.C.T.H. in smallpox. Lancet **II (261)**, blz. 715, 1951.

STOLTE, J. B., WASSER, A. W., De inrichting van een pokkenbarak. Ons Ziekenhuis **13**, blz. 116, 1951.

STRAUB, M., MULDER, J., Epitheelbeschadigingen in de tractus respiratorius bij influenzapneumonie van de mens. N. T. v. G. **92**, blz. 2563, 1948.

SYDENHAM, Th., Opera universa, Editio Novissima, Lugd. Batav., blz. 140—142. MDCCXLI.

TERNI, C., Mouches domestiques et stomoxys dans l'étiologie de la variole et du vaccin animal. XIV Internationale Kongress für Hygiene und Demographie, Berlin, 1907.

THORN, G. W., FORSHAM, P. H., FRAWLEY, Th. F., HILL, S. R., ROCHE, M., STAEHELIN, D., WILSON, D. L., The clinical usefulness of A.C.T.H. and cortisone. New Engl. J. Med. **242**, blz. 783, 824, 865; 1950.

VERLINDE, J. D., in: Ruys, A. Ch. c.s., Leerboek der Microbiologie en Immuniteit, 1e druk, blz. 199 en 513, 1951.

VERLINDE, J. D., van TONGEREN, H. A. E., De laboratoriumdiagnostiek van pokken. Rapport omtrent de pokkenepidemie te Tilburg in 1951, blz. 101—109, 1953.

VIRKKUNEN, M., Corticotropin and cortisone in the treatment of agranulocytosis and thrombopenic purpura. Arch. Int. Med. **90**, blz. 580, 1952.

de WEVER, A., Plan probable de la propagation de la variole au cours de l'épidemie de Liège en 1947. Rev. Méd. Liège 3, blz. **9**, 1948.

WHITELAW, M. J., WOODMAN, Th. W., The treatment of severe burns with A.C.T.H.. J. Clin. Endocrin. **10**, blz. 1171, 1950.

WHITELAW, M. J., Physiological reaction to pituitary adrenocorticotropic hormone (A.C.T.H.) in severe burns. J. A. M. A. **145**, blz. 85, 1951.

WILSON, S., MILES, A. A., Topley's and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunology, 3e druk, blz. 763, 1948.

WINTROBE, M. M., CARTWRIGHT, G. E., KUHNS, W. J., PALMER, J. G., LAHEY, M. E., The effects of A.C.T.H. on the hematopoietic system. Blood **5**, blz. 789, 1950.

WOLFF, F. W., Moniliasis pneumonia following aureomcycin therapy. Lancet **I (262)**, blz. 1236, 1952.

WOODS, J. W., MANNING, I. H. Jr., PATTERSON, C. N., Monilial infections complicating the therapeutic use of antibiotics. J. A. M. A. **145**, blz. 207, 1951.

ADDENDUM

In het „Rapport omtrent de Pokkenepidemie in 1951 te Tilburg" (1953) werden de patienten aangeduid met een getal, dus anders dan in dit werk, waarin de patienten met een letter worden aangeduid. Hieronder volgt een vergelijk tussen deze twee aanduidingen:

Patient 1 = Dhr A.
Patiente 2 = Mevr. A.
Patient 3 = Dhr C_1
Patient 4 = Dhr. C_2
Patiente 5 = Mevr. C_2
Patient 6 = Dhr. B_1
Patient 7 = Dhr. B_2
Patiente 8 = Mevr. B_2
Patienten 9 = Jan en Ria.
Patient 10 = Dhr. D.
Patient 11 = Dhr. G.
Patient 12 = Dhr. H.
Patiente 13 = Mej. E_1
Patiente 14 = Mej. E_2
Patiente 15 = Mevr. E^1
Patient 16 = Dhr. E^2
Patiente 17 = Mevr. Ua.
Patiente 18 = Zr. L.
Patient 19 = Dhr. K.
Patient 20 = Dhr. K^1
Patient 21 = Dhr. J.
Patiente 22 = Mevr. J.
Patiente 23 = Mej. Da.
Patient 24 = Dhr. I_1
Patient 25 = Dhr. I_2
Patiente 26 = Mevr. Ba.
Patient 27 = Dhr. Aa.
Patiente 28 = Mevr. Aa.
Patiente 29 = Mej. Ca.
Patiente 30 = Mevr. M.
Patiente 31 = Mej. Ga.
Patiente 32 = Mevr. N.
Patient 33 = Dhr. O.
Patient 34 = Dhr. Ea.
Patient 35 = Dhr. F_1
Patiente 36 = Mevr. F_1
Patiente 37 = Mevr.Q.
Patient 38 = Dhr. T.
Patiente 39 = Mevr. F_2
Patiente 40 = Mej. R.
Patient 41 = Past. S.
Patiente 42 = Zr. P.
Patient 43 = Past. F_3
Patient 44 = Dhr. U.
Patient 45 = Dhr. V.
Patient 46 = Dhr. Z.
Patient 47 = Dhr. X.
Patient 48 = Dhr. Y.
Patiente 49 = Mej. W.
Patiente 50 = Mej. Fa.

Druk: ANTOINE GEERTRUIDENBERG
Cliché's: CHEMIGRAFISCHE KUNSTINRICHTING TUERLINGS TILBURG